

Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



***Aktueller Stand der Diagnostik und Therapie der pulmonalen
Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen
in Deutschland***

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alexandra Sibylla Domínguez-Nieto

München

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erster Gutachter: Prof. Dr. Nikolaus Haas
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Sebastian Michel
Dritter Gutachter: Prof. Dr. Nikolaus Kneidinger
ggf. weitere Gutachter: _____

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Joseph Pattathu
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.03.2024

Inhaltsverzeichnis

A	Abkürzungen	5
1.	Kurzzusammenfassung	7
	Abstract	8
2.	Einleitung	9
2.1.	Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie	11
2.1.1.	Definition.....	11
2.1.2.	Klassifikation	12
2.1.3.	Pathogenese.....	13
2.2.	Weiterführende Diagnostik der PH bei Kindern und jungen Erwachsenen	14
2.2.1.	EKG.....	14
2.2.2.	Röntgen des Thorax.....	15
2.2.3.	Lungenfunktionstest, 6-Minuten Gehetest und arterielle Blutgase (BGA)	15
2.2.4.	Transthorakale Echokardiographie (TTE), Transösophageale Echokardiographie (TEE)	16
2.2.5.	Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie.....	17
2.2.6.	High-resolution CT, Spiral-CT, Kontrastmittel-CT.....	17
2.2.7.	Kardiale Magnetresonanztomographie.....	17
2.2.8.	Klinische Chemie.....	17
2.2.9.	Ultraschall Abdomen.....	18
2.2.10.	Rechtsherzkatheter, akute Vasoreagibilitätstestung.....	18
2.2.11.	Molekulargenetische Diagnostik.....	18
2.3.	Entitäten im Kindesalter	20
2.3.1.	Idiopathische PAH (IPAH).....	20
2.3.2.	PH bei angeborenen Herzfehlern (PH-AHF).....	20
2.3.3.	Eisenmenger-Syndrom	21
2.3.4.	Säuglinge mit residueller PH	22
2.3.5.	Kinder mit chronisch-persistierender postoperativer PH	22
2.3.6.	Trisomie 21 ohne Herzfehler aber mit PH im ECHO	22
2.3.7.	PH bei dysplastischen/hypoplastischen Pulmonalgefäßen oder bei bronchopulmonaler Dysplasie (BPD).....	22
2.3.8.	Major aortapulmonary collateral artery (MAPCA)	23
2.3.9.	Versagen des Fontan-Kreislaufs (Failing Fontan).....	23
2.3.10.	PH nach Zwerchfellhernie.....	24
2.3.11.	PH bei chronisch interstitiellen Lungenerkrankungen bei Kindern (CHILD)	25
2.3.12.	PH bei Mukoviszidose.....	25
2.3.13.	PH bei anderen (pulmonalen) Erkrankungen	25
2.4.	Therapieoptionen	26
2.4.1.	Etablierte medikamentöse Therapien.....	26
2.4.2.	Medikamente	27
2.4.3.	Off-Label-Use.....	32
2.4.4.	Advanced Procedures.....	33
2.4.5.	Aktueller medizinischer Stand in Deutschland	33
3.	Fragestellung	34
4.	Material und Methodik	34
4.1.	Ethikantrag, Studienleitung, Finanzierung	34
4.2.	Fragebogen	34
4.3.	Stichprobe.....	34
4.4.	Ablauf der Befragung.....	35
4.5.	Länge des Fragebogens.....	36
4.6.	Inhalt des Fragebogens:.....	36
4.7.	Datenbereinigung	37
4.8.	Datenauswertung	38
5.	Ergebnisse	39

5.1.	Adressen	39
5.2.	Berufe und Arbeitsplatz der Teilnehmer	39
5.3.	Diagnose-, Behandlungshäufigkeit und Therapieentscheidung	42
5.3.1.	<i>Diagnosestellung</i>	42
5.3.2.	<i>Behandlung</i>	43
5.3.3.	<i>Therapieentscheidung</i>	43
5.3.4.	<i>Diagnostik</i>	44
5.3.5.	<i>Vergleich der Stoffklassen</i>	68
5.3.6.	<i>Zusammenfassende Übersicht über die Anzahl der angewendeten Medikamente</i>	70
5.3.7.	<i>Advanced Procedures</i>	70
5.3.8.	<i>Kostenerstattung</i>	71
6.	Diskussion	72
6.1.	Behandlung und Therapie	72
6.2.	Diskussion zu den einzelnen Medikamenten	73
6.2.1.	<i>Kalziumkanal-Blocker</i>	73
6.2.2.	<i>PDE5-Inhibitoren</i>	74
6.2.3.	<i>Guanylatzyklaseaktivator</i>	76
6.2.4.	<i>Endothelinrezeptor-Antagonisten</i>	76
6.2.5.	<i>Prostazyklin-Derivate</i>	80
6.2.6.	<i>Andere Medikamente und Kombinationstherapien</i>	81
6.3.	Diskussion zu den einzelnen Krankheitsbildern	83
6.3.1.	<i>IPAH</i>	83
6.3.2.	<i>PH bei einfachen angeborenen Herzfehlern</i>	84
6.3.3.	<i>Eisenmenger-Syndrom</i>	85
6.3.4.	<i>Chronisch persistierende postoperative PH länger als 1 Jahr</i>	86
6.3.5.	<i>Trisomie 21 ohne Herzfehler</i>	86
6.3.6.	<i>Dysplastische / hypoplastische Pulmonalgefäße, MAPCA, Z.n. Unifokalisation</i>	87
6.3.7.	<i>Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)</i>	89
6.3.8.	<i>Failing Fontan</i>	89
6.3.9.	<i>Zwerchfellhernie</i>	90
6.3.10.	<i>CHILD (Childrens Interstitial Lung Disease)</i>	91
6.3.11.	<i>Mukoviszidose (CF)</i>	92
6.3.12.	<i>Thoraxdeformitäten, chronisch beatmete Patienten und andere (pulmonale) Erkrankungen</i>	93
6.4.	Kostenerstattung	93
6.5.	Methodik	94
7.	Zusammenfassung	96
8.	Fazit	97
9.	Anhang	98
9.1.	Unterstützungsschreiben	98
8.1.	Fragebogen	101
9.2.	Affidavit	121
9.3.	Lebenslauf	122
9.4.	Danksagungen	123
9.5.	Abbildungsverzeichnis	124
9.6.	Tabellenverzeichnis	124
9.7.	Diagrammverzeichnis	125
9.8.	Literaturverzeichnis	127

A Abkürzungen

AGPH	Arbeitsgemeinschaft pulmonale Hypertonie
AHA	American Heart Association
AHF	angeborene Herzfehler
ANKK	Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Kinderkardiologen e.V.
ASD	Vorhofseptumdefekt
AT2	Angiotensin II
BGA	Blutgasanalyse
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte
cAMP	cyklisches Adenosinmonophosphat
CCB	Calcium Channel Blockers; Kalziumkanal-Blocker
CF	Zystische Fibrose
cGMP	cyklisches Guanosinmonophosphat
CTD	Connective Tissue Disease; Bindegewebserkrankungen
CTEPH	chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DGPK	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie
Echo	Echokardiographie
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EDCF	Endothelabhängiger Kontraktionsfaktor
EDHF	Endothelabhängiger Hyperpolarisationsfaktor
EDRF	Endothelabhängiger Relaxationsfaktor
EF	Ejektionsfraktion
ERA	Endothelin Rezeptor Antagonist
ERS	European Respiratory Society
ES	Eisenmenger-Syndrom
ESC	European Society of Cardiology
ET	Endothelin
ET _A -Rezeptor	Endothelin A-Rezeptor
ET _B -Rezeptor	Endothelin B-Rezeptor
GPP	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Pulmonologie
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction
HK	Herzkatheter
HPAH	hereditäre pulmonalarterielle Hypertonie
HZV	Herzzeitvolumen
ILD	interstitielle Lungenerkrankung
iNO	inhalatives Stickstoff-Monoxid
IPAH	idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie
IPF	idiopathische pulmonale Fibrose
i.v.	intravenös

LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
MDK	medizinischer Dienst der Krankenkassen
mPAP	mean pulmonary artery pressure; mittlerer Lungenarteriendruck
mmHg	mm Quecksilbersäule
NO	Stickstoff-Monoxid
PA	Pulmonalarterie
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
PAH-CHD	Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease
PAWP	Pulmonary Artery Wedge Pressure (pulmonalarterieller Wedge-Druck)
PDE5-Inhibitoren	Phosphodiesterase 5 Hemmer
PDGF	platelet-derived growth factor
PFC	persistierende fetale Zirkulation
PFO	persistierendes Foramen Ovale
PGI ₂	Prostaglandin I ₂ (Prostazyklin)
PH	pulmonale Hypertonie
PHVD	Pulmonary hypertensive vascular disease (Pulmonale hypertensive Gefäßerkrankung)
PPHN	Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
PVR	Pulmonary Vascular Resistance; Lungengefäßwiderstand
PVD	Pulmonary Vascular Disease; pulmonale Gefäßerkrankung
RDS	Respiratory Distress Syndrome, Atemnotsyndrom des Neugeborenen
RV	Rechter Ventrikel
RHK	Rechtsherzkatheter
s.c.	subkutan
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TOF	Tetralogie of Fallot, Fallottetralogie
TPR	total periphere Resistance; totaler peripherer Widerstand
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TXA ₂	Thromboxan A ₂
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VO ₂ max	maximal aufnehmbare Sauerstoffmenge bei Vollbelastung
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WHO-FC	World Health Organisation Functional Classification
WU	Wood Unit; 1 WU = mmHgL ⁻¹ min

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

1. Kurzzusammenfassung

Die pulmonale Hypertonie (PH) bei Kindern und Jugendlichen ist ein komplexes Krankheitsbild mit bedeutender Morbidität und Mortalität. Für Erwachsene stehen Leitlinien zur Diagnostik und eine Vielzahl an zugelassenen therapeutischen Optionen zur Verfügung. Für Kinder werden die meisten Medikamente im Off-Label-Use angewandt. Bisher sind nur Sildenafil und Bosentan zur Behandlung zugelassen, weitere befinden sich im Zulassungsprozess. In der bestehenden S2-Leitlinie von 2020 der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler (DGPK) zur PH bei Kindern wird allgemein auf die Diagnostik und Behandlung der idiopathischen pulmonal-arteriellen Hypertonie (IPAH) und der hereditären pulmonal-arteriellen Hypertonie (HPAH) eingegangen. Ergebnisse repräsentativer Studien zur Behandlung der PH mit anderen zugrundeliegenden Entitäten fehlen zumeist.

Methodik

Mit Unterstützung der Arbeitsgruppe PH der DGPK wurde eine Internet-basierte Umfrage in Deutschland durchgeführt und 658 Kinderkardiologen und Kinderpulmonologen eingeladen. Es nahmen 177 Ärzte teil (27%). 132 Teilnehmer wurden in die Auswertung eingeschlossen (20%). Der Fragebogen enthielt 101 Fragen zur durchgeführten Diagnostik bei PH unterschiedlicher Genese, zur Therapieentscheidung, zur Art der medikamentösen Therapie, zur Behandlung, zu *Advanced Procedures* und zur Kostenübernahme.

Resultate

Die Umfrageergebnisse decken sich weitestgehend mit den empfohlenen Vorgehensweisen in den Leitlinien der DGPK und mit den Consensus Statements der Experten. Es zeigte sich, dass in Deutschland für PH bei Kindern eine hohe Variabilität im diagnostischen und therapeutischen Vorgehen besteht. Sehr viele der Substanzen sind nicht zur Behandlung von Kindern zugelassen (z.B. Amlodipin, Macitentan) und werden trotzdem häufig im Off-Label-Use eingesetzt. Auch die Erfolgskontrolle über einen möglichen Benefit der Medikamente findet uneinheitlich statt.

Fazit

Die befragten Ärzte diagnostizieren eine Vielzahl an Entitäten, die mit einer PH assoziiert sind, zumeist anhand der Leitlinien der DGPK. Die Therapie erfolgt oft mit off-label-Substanzen. Einheitliche Therapiekonzepte als auch Erfolgskontrollen bestehen nur begrenzt. Daher ist es dringend notwendig, eine größere Evidenz zur Indikation, Therapie und vor allem Kontrolle bei den unterschiedlichen PH-Entitäten zu konsentieren und die Ergebnisse in Registern zu überwachen (z.B. COMPERA Register). Diese Standardisierung kann den behandelnden Ärzten einen roten Faden bieten, die Morbidität und Mortalität verringern und zur Zulassung weiterer PH-Medikamente führen.

Abstract

In children and adolescents, pulmonary hypertension (PH) is a complex entity with significant morbidity and mortality. For adult patients, diagnostic guidelines and various of approved treatment options are available. For children, most drugs are used off-label. Only sildenafil and bosentan have been approved for treatment, while others are in approval procedures. The existing 2020 S2 guideline of the German Society for Pediatric Cardiology and Congenital Heart Defects (DGPK) on PH in children generally addresses diagnosing and treating of idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and hereditary pulmonary arterial hypertension (HPAH). Results of representative studies on the treating PH with other underlying entities are mostly missing.

Methods

With support of the working group PH of the DGPK, an internet-based survey was performed in Germany inviting 658 pediatric cardiologists and pediatric pulmonologists. 177 physicians participated (27%). 132 participants were included in the analysis (20%). The questionnaire contained 101 questions about the diagnostics performed in PH of different etiologies, the treatment decision, the kind of drug therapy, the treatment, advanced procedures, and the coverage of costs.

Results

The survey showed that the recommended procedures in the guidelines of the DGPK and the consensus statement of the experts are essentially in agreement. It was found that there is high variability in the diagnostic and therapeutic procedures for PH in children in Germany. Many of the drugs used are not approved for the treatment of children (e.g., amlodipine, macitentan) and are nevertheless frequently used off-label. There is also inconsistent evaluation of success in terms of the potential benefit of the drugs.

Conclusion

Physicians interviewed diagnose various PH-related entities, mainly using DGPK guidelines. Therapy is often performed with off-label drugs. Standardised therapy concepts and standardised outcome measures exist only to a limited extent. Therefore, there is an urgent need for consensus on a larger body of evidence on indication, therapy, and especially control in the different PH entities and to monitor the results in registries (e.g., COMPERA Registry). This standardisation may provide a common thread for the treating physicians, reduce morbidity and mortality, and lead to the approval of more PH drugs.

2. Einleitung

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist definiert als pathologische Druck- und Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf und tritt bei komplex und multifaktoriell bedingten Veränderungen der Gefäß- oder Lungengewebsstruktur oder bei Pathologien im linken Herzen auf. Weltweit ergibt sich für die pulmonale Hypertonie bei erwachsenen Patienten, dass geschätzt etwa 1 % der Bevölkerung unter PH leidet (1).

Bei Kindern jedoch tritt diese Erkrankung selten auf, unter anderem bei solchen mit angeborenen Herzfehlern als sekundäre Erkrankung oder bei Fehlbildungen der Lunge, sehr selten auch idiopathisch. „Die exakte Häufigkeit der IPAH/HPAH (idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie/hereditäre pulmonale Hypertonie) bei Kindern und Erwachsenen ist nicht bekannt. Schätzungen aus europäischen 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“ (2). Die Prävalenz der PH beträgt 2-15 Fälle/1 Mio. Kinder. Mädchen sind mit einer Relation von 1,7:1 häufiger betroffen. Die Prognose hängt wesentlich vom Zeitpunkt der Diagnose und der Ursache ab (3).

Die PH bei Neugeborenen, Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen ist ein ernstes, folgenschweres und komplexes Krankheitsbild, das mit verschiedenen Herz-, Lungen- oder Systemerkrankungen assoziiert sein kann und je nach Genese einen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität hat. Die zugrundeliegende pulmonale hypertensive Gefäßerkrankung (PHVD) ist durch Inflammation, Gefäßremodeling und Gefäßobliteration charakterisiert. Der erhöhte Lungenarteriendruck sowie der erhöhte Widerstand (Resistance) führen zu rechtsventrikulärer Dysfunktion, Kompression des linken Ventrikels, einem verminderten transpulmonalen Blutfluss und nachfolgender Herzinsuffizienz (4). Das Krankheitsbild bedarf der Behandlung von spezialisierten Ärzten, die über die notwendige Expertise verfügen (5).

Kinder, die an pulmonaler Hypertonie erkrankt sind, sind meist erst spät und erschwert klinisch zu diagnostizieren, da die Symptome zu Beginn wenig charakteristisch sind. Bei Säuglingen sind Trinkschwäche, rezidivierendes Erbrechen und daraus resultierend eine Gedeihstörung ein erstes Anzeichen. Ältere Kinder fallen durch Abgeschlagenheit, Kurzatmigkeit, Schwindel, Synkopen sowie körperliche und geistige Leistungsminderung auf. Häufig ist auch eine Entwicklungsverzögerung oder Regression des Wachstums zu beobachten. Typische Symptome eines Rechtsherzversagens zeigen betroffene Kinder in den meisten Fällen nicht. Dadurch werden die klinischen Zeichen häufig falsch gedeutet und eine adäquate Diagnostik nicht durchgeführt.

Die Diagnose pulmonale Hypertonie stellt eine soziale und psychische Belastung für das betroffene Kind und seine Familie dar, da die Erkrankung chronisch progressiv verläuft und oft mit einer stark verminderten Lebenserwartung einhergeht. Sport

treiben und Toben können diese Kinder meist nicht und sind dauerhaft auf medikamentöse Therapie angewiesen. Die Behandlung erfordert Spezialwissen von Experten, so dass die jungen Patienten rechtzeitig an Spezialzentren angebunden werden sollten.

Die Teilnahme an einem normalen Alltag kann durch frühzeitige Diagnose und gute medikamentöse Einstellung des Lungendrucks ermöglicht werden. Eine engmaschige Kontrolle und Anpassung der Therapie ist erforderlich, um auf veränderte individuelle Lebensverhältnisse zu reagieren und invasivere Therapien zu planen und nötigenfalls zur Lungentransplantation zu listen.

Im Rahmen der Betreuung der betroffenen Kinder wird zum Informationsgewinn von spezialisierten Ärzten auf das internationale COMPERA und das COMPERA Kids-Register zurückgegriffen, die dazu dienen, Daten aus Langzeitstudien zu Behandlung und Krankheitsverlauf von PH-Patienten zu erfassen. Die Zahlen zu Kombinationstherapien sind hier aber unscharf, da die Rekrutierung sehr heterogen erfolgt. Außerdem existiert ein *Expert Consensus Statement*, in dem Empfehlungen vorwiegend auf der Basis von Expertenmeinungen zusammengefasst werden (6, 7).

Für erwachsene Patienten stehen eine Vielzahl zugelassener Medikamente zur Therapie zur Verfügung. Auch Kindern werden diese Medikamente verordnet, jedoch überwiegend im Off-Label-Use, da Studien und insbesondere Zulassungsstudien im Kindesalter nur in geringem Umfang vorhanden sind. Die bei Kindern mit PH eingesetzten Medikamente gehören zu den Gruppen der Ca²⁺-Antagonisten, PDE 5-Inhibitoren, Guanylatcyclase Aktivatoren, Endothelinrezeptor-Antagonisten und Prostazyklin-Derivaten. Es ist derzeit unklar, welche spezifischen Therapien tatsächlich in Deutschland in Praxen, Kliniken und spezialisierten Zentren angewandt werden. Aus dem *Expert Consensus Statement* geht hervor, dass Medikamente mit Zulassung im Alltag bevorzugt eingesetzt werden. Weiterhin existiert eine heterogene Bewertung des zuständigen Medizinischen Dienstes (MD) hinsichtlich der Kostenübernahme der Off-Label-Medikamente.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, einen ersten Eindruck davon zu bekommen, wie die unterschiedlichen Formen der pulmonalen Hypertonie in Deutschland behandelt werden. Dies erfolgte anhand einer Umfrage unter den Kinderkardiologen und -pulmonologen in Deutschland mit der Fragestellung, wo und von wem Kinder mit PH diagnostiziert und behandelt werden, wie die Diagnosesicherung erfolgt, welche Medikamente bevorzugt eingesetzt werden und inwieweit es Probleme bei der Kostenübernahme durch die Krankenkassen bezüglich der fehlenden Zulassung gab.

2.1. Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie

2.1.1. Definition

Die **pulmonale Hypertonie (PH)** ist eine pathologische Erhöhung des mittleren pulmonal-arteriellen Blutdrucks (mPAP) im Lungenkreislauf auf >20 mmHg in Ruhe (2). Eine PH kann bei den unterschiedlichsten Entitäten auftreten, sowohl primär idiopathisch oder aber sekundär auf der Basis einer Grunderkrankung z.B. der Lungen oder des Herzens. Die Beurteilung der Hämodynamik erfolgt auf Basis einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung und der klinischen Symptomatik der Patienten.

Das klinische Leitsymptom einer PH ist Atemnot, vor allem in Form der Belastungsdyspnoe. Weitere Symptome sind Husten, manchmal mit Hämoptysen, Heiserkeit und Keuchen, Müdigkeit, Kreislaufstörungen, auch mit Synkopen sowie Angina pectoris, periphere Ödeme, Zyanose und Raynaud-Syndrom.

Eine primäre idiopathische pulmonale Hypertonie ist selten. Eine sekundäre pulmonale Hypertonie im Erwachsenenalter wird meist durch Medikamente oder chronische Erkrankungen ausgelöst. Von einer sekundären PH betroffen sind Kinder und junge Erwachsene mit genetischen Syndromen, angeborenen Herzfehlern, bronchopulmonaler Dysplasie, Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes, chronischen Lungenerkrankungen, pulmonalen Fehlbildungen oder Glykogenspeichererkrankungen.

Nach der Definition der *European Society of Cardiology* (ESC) von 2022 besteht eine PH ab einem mittleren Pulmonalarteriendruck (mPAP) > 20 mmHg bei Erwachsenen, gemessen in Ruhe im Rahmen einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung (8). Die klinische Relevanz eines mittleren pulmonalarteriellen Druckes (mPAP) zwischen 21 und 24 mmHg ist unklar. Patienten mit diesen Werten wird ein kontinuierliches follow-up empfohlen, wenn sie das Risiko aufweisen, eine PH zu entwickeln, z.B. Patienten mit *Connective Tissue Disease* (CTD) oder HPAH. Diese Definition wird auch für pädiatrische Patienten angewandt (9).

Die **präkapilläre PH** wird hämodynamisch definiert durch einen mPAP > 20 mmHg, pulmonalarteriellen Wedgedruck (PAWP) ≤ 15 mmHg und pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) > 2 Wood Units (WU) (bei Kindern >3 WU \times m²) (10). Eine pulmonalarterielle PH (PAH) ist eine präkapilläre PH ohne andere Auslöser wie z.B. eine chronische thromboembolische PH (CTEPH) oder PH auf Grund von Lungenerkrankungen.

Eine **PAH** tritt selten auf. Eine progrediente Reduktion des Gefäßlumens und Verengung der kleinen Pulmonalarterien führt konsekutiv zu einer Erhöhung des präkapillären pulmonalen Gefäßwiderstands (Pulmonary vascular resistance, PVR). Dies bedingt in der Folge eine erhöhte Belastung des rechten Ventrikels und im Laufe der Zeit zu Rechtsherzinsuffizienz und Tod (25 – 60% in den ersten 5 Jahren nach Diagnose) führt. Die Inzidenz liegt unter 1/100.000 (4).

Eine **isolierte postkapilläre PH** wird definiert durch einen mPAP > 20 mmHg, einen PAWP > 15 mmHg und eine PVR ≤ 2 WU.

Die Definition für eine kombinierte prä- und postkapilläre PH ist ein mPAP > 20 mmHg, eine PAWP >15 mmHg und eine PVR >2 WU.

2011 wurde für diese Werte bei Kindern vom *Pulmonary Vascular Research Institute* (PVRI) der Begriff „Pädiatrische Pulmonale Hypertensive Gefäßerkrankung“ (PPHVD) eingeführt. Die jungen Patienten mit PPHVD haben in den meisten Fällen eine vorübergehende PH, die nicht in eine PAH übergeht, nicht idiopathisch (IPAH) oder hereditär ist (HPAH).

Die Inzidenz der PH bei Kindern liegt bei 64/1 Mio. Kindern. Am häufigsten sind die jungen Patienten von einer PAH betroffen, 82% davon nur von einer vorübergehenden PAH bei persistierender pulmonaler Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) oder operablen Shuntdefekten des Herzens (8).

2.1.2. Klassifikation

Die Klassifikation erfolgt aktuell durch die ESC-Guidelines von 2022 (8) auf Basis der ESC/ERS Guidelines von 2015 und dem 6. World Symposium in Pulmonary Hypertension (WSPH) 2018.

Die Einteilung erfolgt klassisch anhand der Ätiologie, gleichartiger klinischer Symptome, Pathologie, hämodynamischer Eigenschaften und therapeutischer Möglichkeiten in 5 Gruppen:

Gruppe 1 pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)

- idiopathische PAH
- hereditäre PAH
- Medikamenten- oder Toxin-induzierte PAH
- PAH assoziiert mit:
 - Bindegewebserkrankungen
 - HIV-Infektion
 - Pfortaderhochdruck
 - Angeborenen Herzfehlern
 - Schistosomiasis
- PAH mit gutem Langzeit-Ansprechen auf Calcium-Kanal-Blocker
- PAH mit offensichtlichen Hinweisen auf eine pulmonalvenöse/kapilläre Beteiligung
- (PVOD= pulmonale veno-okklusive Erkrankung / PCH= Pulmonale kapilläre Hämangiomatose)
- Persistierende PH des Neugeborenen (PPHN)

Gruppe 2 PH bei Linksherzerkrankungen

- PH bei Herzversagen mit erhaltener linksventrikulärer Auswurfraction (LVEF)
- PH bei Herzversagen mit reduzierter LVEF
- Erkrankungen der linkseitigen Herzklappen
- Angeborene/erworbene kardiovaskuläre Anomalien, die zu einer
- postkapillären PH führen

Gruppe 3 PH infolge Lungenerkrankung und/oder Hypoxie

- Obstruktive Lungenerkrankung
- Restriktive Lungenerkrankung
- Andere Lungenerkrankung mit gemischt restriktivem/obstruktivem Muster
- Hypoxie ohne Lungenerkrankung
- Entwicklungsbedingte Lungenerkrankungen

Gruppe 4 PH infolge von Obstruktionen der Lungenarterien

- Chronische thromboembolische PH
- Andere pulmonalarterielle Obstruktionen

Gruppe 5 PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus

- Hämatologische Erkrankungen
- Systemische und metabolische Erkrankungen
- Andere
- Komplexe angeborene Herzfehler

2.1.3. Pathogenese

Die in der vorangehenden Einteilung beschriebenen Faktoren führen entweder primär oder sekundär zu einer Obstruktion oder Okklusion von Lungengefäßen mit folgendem Remodeling der Gefäßwände und Thrombosen (11).

Entscheidend ist eine durch Noxen (Hypoxie, mechanische Läsionen, Entzündungen, genetische Disposition) entstehende endotheliale Dysfunktion. Diese Dysfunktion führt zu einem Ungleichgewicht der dilatativen und konstriktorischen Substanzen. Ebenso verändern sich die Konzentrationen der Wachstumsinhibitoren und der mitogenen Faktoren sowie anti- und prothrombotische Determinanten (12). Histologisch ergibt sich dann eine konzentrische Verdickung der Intima, eine Hypertrophie der Media, eine Proliferation der Fibroblasten in der Adventitia, Thrombenbildung in den kleinen Pulmonalgefäßen und plexiforme Läsionen (13-15).

Erhöhte Resistance findet man entweder präkapillär vornehmlich in den pulmonalen Arteriolen oder postkapillär in den Pulmonalvenen, dem linken Vorhof oder der Mitralklappe (16).

Physiologische pulmonale Hypertonie:

Bei Geburt zeigt sich in den pulmonalen Arteriolen eine dicke Media und ein enges Lumen, so dass der pulmonale Gefäßwiderstand physiologischerweise erhöht ist. Mit der Zeit verdünnt sich die Media der Arteriolen, das Lumen weitet sich und die Resistance fällt. Die Arteriolen der Neugeborenen und kleinen Kinder reagieren stark auf verschiedene Einflüsse, z.B. durch Kontraktion bei Hypoxie und Azidose. Bei Gabe von Sauerstoff dilatieren sie. Diese Reaktionsfreudigkeit bleibt bei Kindern mit kardialen Malformationen, die mit einem erhöhten pulmonalen Blutfluss und erhöhten Drücken einhergehen länger erhalten (17, 18).

Präkapillär entstehende anhaltend hohe arterielle Drücke und der große Blutfluss führen über die Zeit zu obstruktiven Erkrankungen der Lungengefäße, entstehend durch eine Verdickung der Media und eine Intimaproliferation (13).

Diese Veränderungen entwickeln sich sehr unterschiedlich und beeinflussen somit das klinische Erscheinungsbild, die operativen Resultate und die Mortalität der Patienten. Wenn der pulmonale Gefäßwiderstand fixiert oder allenfalls nur noch eine geringe Gefäßreagibilität besteht, die eine Relaxation der Arteriolen bewirken (Hyperventilation oder Hochdosis-Sauerstoff), ist bei herzchirurgischen Eingriffen, z.B. zur Korrektur von angeborenen Herzfehlern, das perioperative Risiko hoch. Die Resistance verändert sich auch nach der OP nicht mehr (2, 11).

Eine postkapilläre Obstruktion mit passivem Druckanstieg kann durch Malformationen der Pulmonalvenen, im linken Vorhof oder der Mitralklappe verursacht werden. Manche Patienten mit einer solchen Obstruktion weisen einen erhöhten Druck im pulmonalvaskulären System auf und zeigen in der Folge eine Vasokonstriktion der Arteriolen und damit auch eine postkapilläre PAH. Bei Patienten ohne intrakardiale Shunts nimmt der PAP mitunter systemische Werte an. Wenn die Obstruktion nur von kurzer Dauer war, zeigt sich nach operativer Korrektur eine schnelle Normalisierung des PAPs (19).

2.2. Weiterführende Diagnostik der PH bei Kindern und jungen Erwachsenen

2.2.1. EKG

Ein normwertiges EKG ist keine Ausschlussdiagnose für eine PH, da EKG-Veränderungen kein Symptom der Frühphase sind. Pathologien für einen Rechtsherzbelastung findet man eher in schweren Fällen der PH, wenn der PAP bedeutsam angestiegen ist (20, 21).

Zeichen der Rechtsherzhypertrophie sind:

- V_1 : $R > 0,7$ mV, $R/S > 1$
- $V_{5,6}$: $S \geq 0,7$ mV
- Sokolow-Index $R_{V_1} + S$
- V_5 oder $6 \geq 1,05$ mV
- QRS-Komplex-Verbreiterung
- QTc-Zeit-Verlängerung

Rechtsventrikuläre Repolarisationsstörungen (geringe Spezifität):

- ST-Senkung, T-Negativierung in V_{1-3}
- P-pulmonale = P-dextroatriale (P in Ableitung II $\geq 0,25$ mV)
- Drehung der elektrischen Herzachse vom Indifferenz- zum Steil- bis Rechtstyp, zusätzliche Sagittalstellung der Herzachse (S_I/Q_{III} oder $S_I/S_{II}/S_{III}$ -Typ)

Unspezifische Zeichen:

- Rechtsschenkelblock
- Tachykardie
- Rhythmusstörungen

2.2.2. Röntgen des Thorax

Bei 90% der Patienten mit idiopathischer PAH und erheblich erhöhtem PAP findet sich ein abnormales Röntgenbild des Thorax. Auffällig sind eine Dilatation der zentralen Pulmonalarterien (prominenter Pulmonalisbogen und/oder Dilatation der Pars descendens der rechten A. pulmonalis in Höhe des Zwischenbronchus) und eine verminderte Gefäßzeichnung der kleineren peripheren Gefäße (Kalibersprung). Dadurch stellt sich peripher eine „helle Lunge“ durch fehlende Gefäßzeichnung dar. Bei fortgeschrittener Erkrankung findet man eine Vergrößerung des rechten Ventrikels und/oder Atriums. Im Seitenbild sieht man dadurch eine Ausfüllung des Retrosternalraums. Doch ein normaler Röntgenbefund schließt eine PH besonders bei milder Ausprägung nicht aus (20).

2.2.3. Lungenfunktionstest, 6-Minuten Gehstest und arterielle Blutgase (BGA)

Lungenfunktionstests und Blutgasanalysen können eine zugrunde liegende Atemwegserkrankung oder Erkrankungen des Lungenparenchyms nachweisen und differentialdiagnostisch hilfreich sein. Patienten mit idiopathischer PAH haben typischerweise erniedrigte CO_2 -Partialdrücke (pCO_2) (33 ± 4 mmHg). Im Gegensatz dazu ist eine PH bei Herzfehler mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) mit einem normwertigen pCO_2 assoziiert. Dies ergibt sich durch die gestörte Diffusionskapazität der Pulmonalarterien für CO_2 . Ein Cut-off-Wert von 36 mmHg

als physiologische Schwelle wäre ein geeigneter Parameter, um zwischen diesen beiden Entitäten zu unterscheiden und weitere diagnostische Test anzuschließen. Zusätzlich scheint eine Hypokapnie in der BGA ein Hinweis auf einen schlechten Krankheitsverlauf zu sein (22, 23).

Der 6-Minuten-Gehtest kann etwa ab dem Schulalter durchgeführt werden und erlaubt eine Bewertung des Funktionsstatus des Patienten. Zur Beurteilung der Gehstrecke wird folgende Formel herangezogen: Sollwert der Gehstrecke = $218 + (5,14 \times \text{Größe} - 5,32 \times \text{Alter}) - 1,8 \times \text{Gewicht} + 51,31 \times \text{Geschlecht}$ mit Größe in cm, Alter in Jahren, Gewicht in kg, Geschlecht: 0 (w), 1 (m). Bei einer Gehstrecke < 440 m steigt das Risiko der Mortalität an (20).

Erhöhte pCO₂ Spiegel (> 45 mmHg) und/oder erhöhte Bicarbonat-Werte geben Hinweis auf ein mögliches Obesitas-Hypoventilationssyndrom (OHS) bei übergewichtigen Patienten. Zur Diagnose von schlafabhängigen Atemstörungen findet die kardiorespiratorische Polygraphie mit Blutgasanalyse (BGA) oder transkutaner Kapnographie, optional auch eine Polysomnographie Anwendung, um zwischen einer obstruktiven oder einer zentralen Schlafapnoe bei einer PH zu unterscheiden. Die Prävalenz von hypoxieabhängigen Schlafstörungen war in einer neueren Studie bei erwachsenen Patienten mit präkapillärer PH sehr hoch (24).

Die Vitalkapazität (VK) und das forcierte expiratorische Einsekundenvolumen (FEV1) könnte bei Patienten mit PH durch eine Limitation der Atemmuskulatur ebenfalls verringert sein (23).

2.2.4. Transthorakale Echokardiographie (TTE), Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Gemessen wird die maximalen systolischen Refluxgeschwindigkeit durch die Trikuspidalklappe (TRV) bei vorhandener Trikuspidalinsuffizienz (TI) in Ruhe. Hierdurch lässt sich der systolische pulmonalarterielle Druck ableiten. Danach erfolgt gemäß den ESC/ERC-Leitlinien eine Einteilung in niedriges Risiko (Refluxgeschwindigkeit der TI ≤ 2,8 m/s), mittleres Risiko (>2,8 m/s und ≤ 3,4 m/s) und hohes Risiko (> 3,4 m/s) für eine PH. Bei Vorliegen oder Nicht-Vorliegen von anderen Zeichen für eine PH in der Echokardiographie wird entweder eine Stufe nach oben oder unten abgestuft. Dabei sollte eine Pulmonalstenose ausgeschlossen sein. Andere Zeichen für eine PH in der transthorakalen Echokardiographie (TTE) sind eine Vergrößerung des rechten Ventrikels, Dilatation der Pulmonalarterie, der Vena cava inferior oder des rechten Vorhofs (25).

Bei Hinweis auf eine mögliche PH sollte man eine Entscheidung über die Notwendigkeit einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung treffen (23). Die Genauigkeit der Messungen wird stark beeinflusst durch die Heterogenität der Herzfehler und die unterschiedlichen Körpermaße der Kinder (26).

2.2.5. Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie

Eine Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie sollte gemacht werden, um eine CTEPH auszuschließen, da die Therapie eine andere als bei einer PAH ist. Auch heute noch ist das im Vergleich zur CT-Angiographie die Methode der Wahl, um chronische thromboembolische Veränderungen festzustellen (23).

2.2.6. High-resolution CT, Spiral-CT, Kontrastmittel-CT

Der am häufigsten untersuchte Parameter bei der Diagnostik einer PH durch High-resolution Computertomographie (HR-CT) bei Erwachsenen ist die Beziehung des Durchmessers der Lungenarterie zur Aorta. Neue Studien zeigen, dass Patienten mit PH mit einer hohen Sensitivität durch diese einfache Messmethode gefunden werden, einen Schwellenwert von 29 mm für den Durchmesser der Pulmonalarterie und einem Verhältnis von 1 für den PA/Aorten-Durchmesser vorausgesetzt (27). Im Spiral-CT und mit hochauflösenden Schnitten kann man Veränderungen des Lungenparenchyms aber auch Thromboembolien diagnostizieren. Im HR-CT lassen sich in der Differenzialdiagnose der PAH typische Veränderungen bei der chronischen Thromboembolie (Mosaikperfusion), aber auch Hinweise auf eine pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) finden (Septumverdickung, Milchglastrübungen und Lymphadenopathie).

Die Pulmonalis-Angiographie wird nur noch selten zur Diagnosesicherung bei der PAH eingesetzt, besitzt jedoch weiterhin einen Stellenwert bei chronischen Thromboembolien. Die Kernspintomographie wird zunehmend sowohl zur Beurteilung der pulmonalen Strombahn als auch der rechtskardialen Funktion eingesetzt.

2.2.7. Kardiale Magnetresonanztomographie

Durch eine kardiale MRT erhält man eine genaue und reproduzierbare Einschätzung der Größe, Morphologie und Funktion des rechten Ventrikels. Neuere Sequenzen haben auch eine gute Darstellung der Lungenperfusion und chronischen Perfusionsdefekten ermöglicht (23).

2.2.8. Klinische Chemie

Brain Natriuretic Peptide bzw. N-terminales pro BNP (BNP/NT-proBNP) sind B-Typ-natriuretische Peptide. BNP wird durch die Dehnung der Vorhöfe freigesetzt und ist ein guter Marker, um den Krankheitsprogress im Sinne einer voranschreitenden Herzinsuffizienz zu beurteilen. Es wird von myoendokrinen Kardiomyozyten synthetisiert. Bei Dehnung des Ventrikels wird BNP und NT-proBNP sezerniert, regt die Natriuresis an und wirkt vasodilatierend durch Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur. NT-proBNP ist eine inaktive Vorstufe mit längerer Halbwertszeit

und somit besser zur Bestimmung im Labor geeignet. Durch die Stauung in den rechten Ventrikel bei einer PH und Dehnung des Vorhofes wird BNP freigesetzt. Eine Erhöhung ist ein Zeichen für ein schlechtes Outcome (27).

Sind das EKG und BNP/NT-proBNP normal, ist eine PH eher unwahrscheinlich.

2.2.9. Ultraschall Abdomen

Die Sonographie des Abdomens wird eingesetzt, um sekundäre Endorgandefekte wie eine portale Hypertension mit Stauungsleber oder eine durch die PH gestaute untere Hohlvene (Vena cava inferior, IVC) zu finden (28). Ebenso wichtig ist das Auffinden von Malformationen, z.B. der Abernathy-Malformation, einem portosystemischen Shunt zwischen der Portalvene und meist der Vena cava inferior.

2.2.10. Rechtsherzkatheter, akute Vasoreagibilitätstestung

Eine Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHC) ist Goldstandard, um die Diagnose PAH zu bestätigen, die Schwere der hämodynamischen Beeinträchtigung zu beurteilen und die Vasoreagibilität des Lungenkreislaufs zu testen (11).

Die Vasoreagibilität wird durch Inhalation von Sauerstoff, Stickstoffmonoxid (NO) oder das Prostazyklin-Derivat Iloprost getestet. Bei NO wird die Vasodilatation direkt während der Inhalation beobachtet, wohingegen der Effekt bei Iloprost erst 5 Minuten nach Beendigung auftritt (28).

Für Kinder mit einem kardiovaskulären Risiko und sekundärer PH durch eine Linksherzerkrankung wird zusätzlich eine Linksherzkatheter-Untersuchung und eine Koronarangiographie empfohlen (23).

2.2.11. Molekulargenetische Diagnostik

Die molekulargenetische Diagnostik ist im Alltag etabliert und klinischer Standard, insbesondere für HPAH, IPAH, Medikamenten-induzierter PAH, PAH bei Morbus Osler oder pulmonal venookklusiver Erkrankung (PVOD).

Folgende Mutationen sind bisher bekannt:

Gen	Genort	OMIM	Form der PH	Hohe Pathogenität nachgewiesen
<i>ACVRL1 (ALK1)</i>	12q13.13	601284	IPAH, HPAH	✓
<i>BMPR1B</i>	4q22.3	603248	IPAH	
<i>BMPR2</i>	2q33.1 – q33.2	600799	IPAH, HPAH	✓
<i>CAV1</i>	7q31.2	601047	IPAH, HPAH	✓
<i>EIF2AK4</i>	15q15.1	609280	PVOD	✓
<i>ENG</i>	9q34.11	131195	IPAH	
<i>KCNK3</i>	2p23.3	603220	IPAH, HPAH	✓
<i>NOTCH3</i>	19p13.12	600276	IPAH	
<i>SMAD9</i>	13q13.3	603295	IPAH	

Abbildung 1: Gene, die mit PH im Kindesalter assoziiert sind.

ACVRL1 Activin-like Kinase Typ 1; *BMPR1B* Bone morphogenetic Protein Rezeptor 1B; *BMPR2* Bone morphogenetic Protein Rezeptor 2; *CAV1* Caveolin 1; *EIF2AK4* Eukaryotic translation initiation factor 2- α kinase 4; *ENG* Endoglin; *KCNK3* Potassium Channel subfamily K, member 3; *NOTCH3* neurogenic locus notch homologue protein 3; *SMAD9* Smad family member 9 (29).

Genetische Beratung und *BMPR2*-Mutations-Screening (Punkt-Mutation und Rekombinationen) sollte durch ein Expertenzentrum für Patienten mit IPAH angeboten werden, wenn es sich um eine primäre oder familiär gehäufte PAH handelt (20). Ebenso wird eine Testung empfohlen, wenn die PH durch die Anwendung von Appetitzüglern ausgelöst wird. Bei Patienten ohne *BMPR2*-Mutation mit familiärer Häufung einer PAH, Patienten mit IPAH < 40 Jahre oder Patienten mit einer familiären Häufung von hereditären hämorrhagischen Teleangiektasien sollte ein Screening auf *AVRL1* und *ENG*-Gene erfolgen. Wenn keine der vorgenannten Mutationen auftritt, wird ein Screening auf seltene Mutationen (*KCNK3*, *CAV1*, ...) empfohlen (10).

2.3. Entitäten im Kindesalter

2.3.1. Idiopathische PAH (IPAH)

Die Ätiologie der IPAH ist aktuell noch nicht vollständig geklärt, jedoch wird als entscheidender Faktor eine endotheliale Dysfunktion des Lungengefäßbettes als wahrscheinlich angenommen (30). Die Balance zwischen vasodilatativen Faktoren wie Prostazyklin (PGI₂), Adrenomedullin, endothelabhängiger Relaxierungsfaktor, (EDRF), Stickstoffmonoxid (NO) oder endothelabhängiger Hyperpolarisationsfaktor (EDHF) und vasokonstriktorisches Faktoren wie Thromboxan (TXA₂), Endothelin (ET), Angiotensin II (AT₂) und endothelabhängige Konstruktionsfaktoren (EDCF) ist hierbei gestört zu Lasten einer protektiven Wirkung der Relaxierungsfaktoren. Zusätzlich kommt es zu einer vermehrten Produktion von Kontraktionsfaktoren, die veränderte Scherkräfte, Hypoxie und einen veränderten Gewebemetabolismus verursachen (31).

Typische histopathologische Veränderungen sind:

- Verdickung der Tunica media und Dilatation der präazinären Pulmonalarterien
- Zelluläre Intimaproliferation und Fibrose
- Lokale Thrombosen
- Plexiforme Läsionen, die Umgehungskreisläufe durch Vasa vasorum bei fibrotisch verschlossenen Pulmonalarterien ausbilden (2)

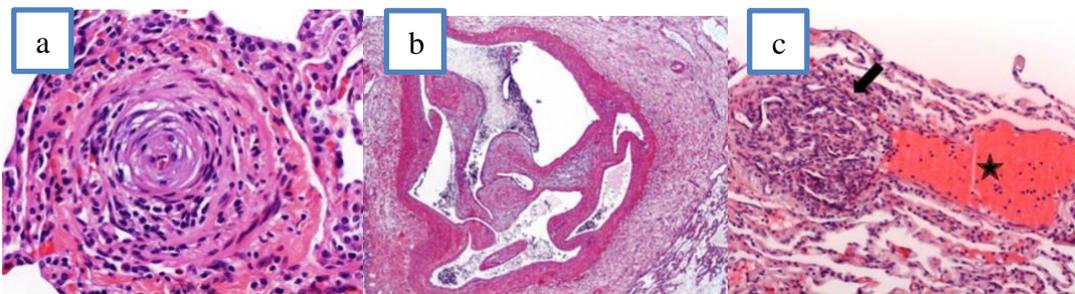


Abbildung 2 [a]: konzentrische, zwiebelschalenartige Fibrose einer Pulmonalarterie; [b]: netzartig imponierende Residuen eines subtotal organisierten Pulmonalarterienthrombus; [c]: plexiforme Läsion (Pfeil). Unmittelbar angrenzend eine sackartig ausgezogene und venenartig ausgedünnte Arterie (Stern). Abbildung entnommen aus (32).

2.3.2. PH bei angeborenen Herzfehlern (PH-AHF)

Die klinische Bedeutung der PAH bei Patienten mit AHF nimmt stetig zu. Dies kann man dadurch erklären, dass die Therapien immer besser werden und die jungen Patienten in über 95% das Erwachsenenalter erreichen. Schätzungsweise 10% daraus wiederum entwickeln eine PAH (33).

Besonders betroffen sind Patienten mit primären Shuntvitien wie präatrikspidalen Shunts (z.B. ASD, Lungenvenenfehlmündungen), welche eine geringere Tendenz zu einer unmittelbaren Entwicklung einer PH haben und postatrikspidalen Shunts (z.B.

VSD), die eine schnellere Tendenz zur Entwicklung einer PH zeigen. Eine Sondergruppe sind Patienten mit univentrikulärem Herzen, Fontan-Zirkulation und pulmonal-vaskulären Erkrankungen (34).

Die klinische Einteilung der PAH bei AHF erfolgt in folgende 4 Gruppen (35):

- Eisenmenger-Syndrom: Shunt-Umkehr mit bidirektionalem oder Rechts-Links-Shunt
- PAH mit Links-Rechts-Shuntvitien
- PAH mit kleinen Defekten (VSD < 1cm oder ASD < 2cm)
- PAH postoperativ

Schätzung der Klinischen Relevanz der angeborenen Herzfehler für die nächsten Jahrzehnte

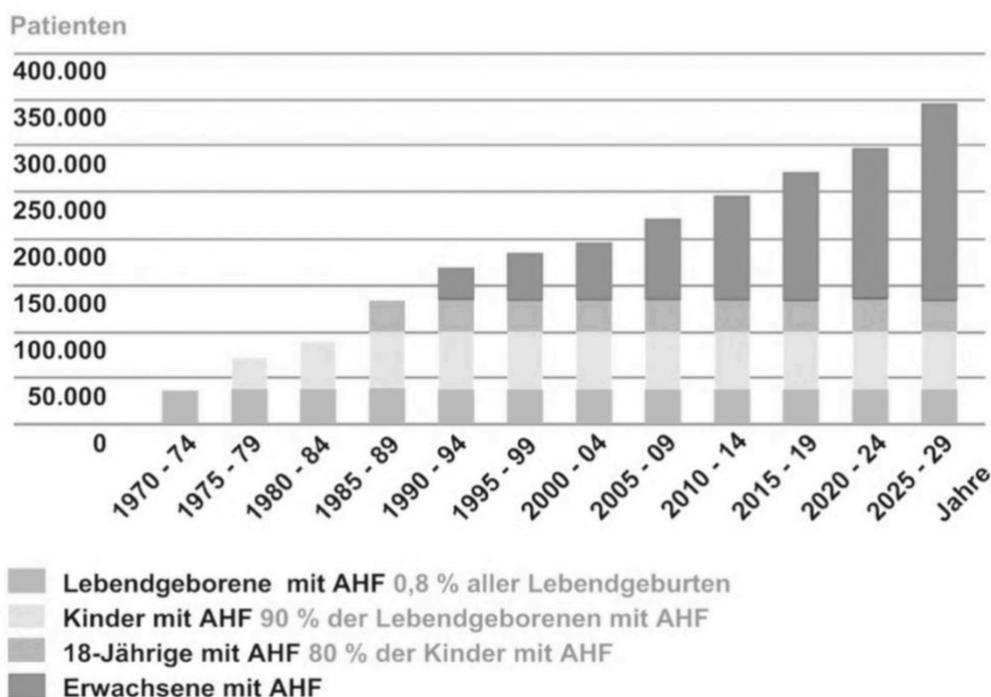


Abbildung 3: Anzahl und Schätzung Erwachsener mit angeborenen Herzfehlern von 1970 bis 2029, entnommen aus der Informationsbroschüre des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler (36).

2.3.3. Eisenmenger-Syndrom

Das Eisenmenger-Syndrom ist eine Spätkomplikation von einem oder mehreren unbehandelten, großen intrakardialen Links-Rechts-Shunts (37). Nichtoxygeniertes Blut fließt in den großen Kreislauf und verursacht eine Hypoxie (38). Hierbei erhöht sich im Laufe der Zeit der pulmonale Widerstand und führt zunächst zu einer reversiblen Shuntumkehr mit Rechts-Links-Shunt. Bei Fortbestehen kommt es zu einem fixierten, irreversiblen Rechts-Links-Shunt.

2.3.4. Säuglinge mit residueller PH

Nach der Geburt fällt die PVR physiologisch. Jedoch gibt es Kinder mit erhöhter PVR und residueller PH. Die Ätiologie dieser persistierenden pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) liegt häufig in einer perinatalen Asphyxie oder Hypoxie. Ebenso kann ein *Respiratory Distress Syndrome* (RDS), eine Dysplasie der Pulmonalgefäße, Zwerchfellhernien, ein vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus oder des Foramen ovale oder eine Neugeborenenroseptumverwundung eine PPHN verursachen. Für die Inzidenz bestehen noch nicht ausreichend Daten, sie liegt aber geschätzt zwischen 1-7/1000 Lebendgeburten (39). Bei Neugeborenen mit Trisomie 21 ist die Inzidenz bei 12/1000. Die Mortalität ist hoch bei 10-20% (40).

Die Aufteilung erfolgt in drei Gruppen (41):

- Pulmonale Vasokonstriktion z.B. durch Mekonium-Aspirationssyndrom
- Abnormales pulmonales Remodeling – IPAH
- Vermindertes Lungenvenenbett – pulmonale Hypoplasie

Die Säuglinge mit PPHN müssen peri- und postoperativ medikamentös behandelt werden, um das Risiko von Komplikationen zu senken (42).

2.3.5. Kinder mit chronisch-persistierender postoperativer PH

Auch nach erfolgreich durchgeführter operativer Korrektur von AHF oder Gefäßfehlbildungen kann eine PH bestehen bleiben. Definition für eine Chronifizierung ist das Fortbestehen über ein Jahr (11).

2.3.6. Trisomie 21 ohne Herzfehler aber mit PH im ECHO

Die Trisomie 21 ist die häufigste autosomale Chromosomenaberration. In ca. 50% der Fälle werden die Kinder mit Herzfehlern wie VSD, ASD, atrioventrikulärer Septumdefekt oder Fallot-Tetralogie geboren. Aber auch die andere Hälfte der Kinder mit Trisomie 21 ohne angeborenen Herzfehler sind gefährdet, eine PH zu entwickeln. Bei einigen liegen genetische Veränderungen vor, die proinflammatorisch oder antiangiogenetisch wirken (40).

2.3.7. PH bei dysplastischen/hypoplastischen Pulmonalgefäßen oder bei bronchopulmonaler Dysplasie (BPD)

Mangelnde Ausbildung der Lunge entsteht pathogenetisch durch Frühgeburtlichkeit vor dem Saccularstadium, mechanische Schädigung bei Beatmung, O₂-toxisch, infektionsbedingt, durch Inflamationsreaktionen, durch angeborene Zwerchfellhernien oder ein Oligohydramnion (43). Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ist eine chronische, potenziell reversible Lungenerkrankung Frühgeborener und die häufigste chronische Lungenerkrankung

im Säuglingsalter. Sie betrifft am ehesten Säuglinge mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm (44). Eine frühzeitige Diagnose ist wichtig für gutes Outcome (45).

Nach der heute meistverwendeten Definition haben Frühgeborene eine BPD, die mehr als 28 Lebenstage oder in der 36. Schwangerschaftswoche (Alter post menstruationem) zusätzlichen Sauerstoff benötigen. Eine Schweregradeinteilung erfolgt im Alter von 36 Wochen oder bei Entlassung aus der stationären Behandlung (46).

Ein Remodeling und eine Rarefizierung der Lungengefäße begünstigen die Entstehung einer PH durch die Erhöhung der Resistance. Etwa 25% der Kinder mit BPD entwickeln eine PH (45).

2.3.8. Major aortopulmonary collateral artery (MAPCA)

MAPCA sind aortopulmonale Kollateralen, die entweder schon pränatal bei Obstruktion, Okklusion oder Atresie des rechtsventrikulärem Ausflusstraktes (RVOT) entstehen oder sich nach einer Herzoperation entwickeln, wenn einer oder beide Lungenflügel nicht ausreichend durch die Pulmonalarterien perfundiert werden. MAPCA sind dilatierte Bronchialarterien, die hypoplastische oder nicht vorhandene Pulmonalarterien ersetzen (47). Die Kollateralen befinden sich wahlweise zwischen den Lungenarterien und entweder der thorakalen Aorta oder der Arteria subclavia, Arteria thoracica interna oder einer Interkostalarterie. Bei einer Pulmonalatresie sind MAPCA die einzigen Gefäße, die die Lunge perfundieren. Bei einer Unifokalisation werden mehrere Kollateralarterien zusammengefasst und mit einem zentralen Shunt oder einem Rechtsherz-Pulmonalarterien-Konduit (RV-PA-Konduit) versehen. MAPCA weisen eine andere Histologie als physiologische Arterien auf, sind häufig hypoplastisch und eng und reagieren nicht oder nicht gut auf vasoaktive Substanzen (48). Durch die besondere Struktur entsteht ein veränderter Blutfluss, der zu einer PH führen kann. Eine operative Therapie bei physiologischem oder operativ korrigiertem RVOT kann ein interventionelles Coiling der systemisch pulmonalen Kollateralen sein (49). MAPCAs neigen im mittelfristigen Verlauf zu Thrombosierung oder Stenosierung, was wiederum ebenso zu einer PH führen kann (50).

2.3.9. Versagen des Fontan-Kreislaufs (Failing Fontan)

Failing Fontan, ein Versagen des Fontan-Kreislaufs, tritt bei Patienten mit univentrikulärem Herz nach Fontan-Operation auf (51). Wegen fehlender zweiter Herzkammer fließt nach dem letzten Operationsschritt das desoxygenierte Blut durch ein extrakardiales Konduit von der Vena cava inferior zur Pulmonalarterie, aus der Vena cava superior nur passiv und nicht pulsatil in die Pulmonalarterien und durch die Pulmonalgefäße (52). Der passive Blutfluss ist zu langsam, um eine

ausreichende Perfusion und Oxygenierung in der Lunge zu erreichen. Eine Hypoxie verursacht physiologischerweise eine Vasokonstriktion der Lungengefäße (Euler-Liljestrand-Mechanismus) und somit eine PH (53). Bei einigen Patienten wird eine Fenestrierung des Konduits in das Atrium diskutiert, um bei einer akuten Druck- bzw. Widerstandserhöhung durch einen Rechts-Links-Shunt ein genügend großes HZV zu erreichen. Bei manchen Kindern kommt es zu einem Versagen des Einkammerherzens. Die Ätiologie ist noch weitgehend ungeklärt. Es wird angenommen, dass durch den Verlust der Pulsatilität und damit einhergehend dem Verlust der Media und der Dilatation der Pulmonalgefäße mit endothelialer Dysfunktion entsteht, die zu vermehrter Thrombosenbildung führen kann (54).

Die nicht-pulsatile Perfusion kann die Stickstoff-Synthese durch die Endothelzellen verringern und ein Remodeling der arteriellen Gefäße zu venösem Wandbau durch die Apoptose glatter Gefäßmuskelzellen fördern (55). Somit entsteht wiederum ein verminderter Durchflusswiderstand, der durch Medikamentengabe nicht gut zu behandeln ist, da die Muskelzellen areagibel und atrophiert sind.

Als Folge der chronischen Minderperfusion kann eine Proteinverlust-Enteropathie entstehen, bei der Albumin aus dem Blut in den Darm abgegeben wird. Das Fehlen von Albumin könnte zu einer Verschlechterung der Herzfunktion führen. Dies betrifft 3-15% der Betroffenen mit Fontan-Kreislauf (56).

Eine weitere seltene Komplikation nach Fontan-Operation ist eine Bronchitis plastica. Leitsymptom ist produktiver Husten bei Verlegung der Atemwege durch in das Bronchiallumen austretende Lymphe und später dadurch entstandene Bronchialausgüsse. Auch diese Patienten haben fast immer erhöhte zentralvenöse oder pulmonalarterielle Drücke (57).

Die Thrombosierung und das Remodeling der Pulmonalarterien, die fortschreitende Herzinsuffizienz und die Bronchitis plastica führen zu einer erhöhten Resistance und zu erhöhtem PAP und PAH.

2.3.10. PH nach Zwerchfellhernie

Bei angeborenen Zwerchfellhernien findet sich eine Verlagerung von Bauchorganen in den Thorax. Dadurch wird das Mediastinum komprimiert und es resultiert eine gestörte Atemfunktion, die bis hin zu einer postnatalen respiratorischen Insuffizienz führen kann. Die häufigste Form ist die Bochdalek-Hernie mit einem Bruchsack auf der linken Seite. Intrathorakal finden sich am ehesten Darm, Milz und Magen. Durch die veränderten anatomischen Verhältnisse tritt eine Lungen- und Lungengefäßhypoplasie auf, die auch zu Veränderungen der molekularen Reaktionswege wie z.B. dem Verlust von Endothelin- und Phosphodiesterase 5-Rezeptoren, einem Remodeling der Gefäßwände und Vaskulopathien der Pulmonalarterien führen. Daraus resultiert ein erhöhter PAP und PAH, der auch noch lange nach operativer Korrektur bestehen bleibt (58).

2.3.11. PH bei chronisch interstitiellen Lungenerkrankungen bei Kindern (CHILD)

Auch als diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen (DPLD) bezeichnet, umfasst CHILD eine Vielzahl ganz unterschiedlicher Krankheitsbilder, die sich durch Veränderungen des Lungenparenchyms, des Interstitiums und der Alveolen auszeichnen. Sie gehen mit einer Einbuße der Elastizität und der Diffusionsfähigkeit der Lunge einher (59, 60). Die Erhöhung der Resistance führt zu erhöhtem PAP und damit zu PH. Die Inzidenz ist in Europa <1/100.000 Kinder pro Jahr (61).

2.3.12. PH bei Mukoviszidose

Progressive Lungenschädigungen durch Mukoviszidose mit weitreichender Obstruktion der Atemwege und Zerstörung des Lungengewebes führen zu einer sekundären Konstriktion der Pulmonalarterien und somit zu PAH bei Patienten mit fortgeschrittener Mukoviszidose (62).

2.3.13. PH bei anderen (pulmonalen) Erkrankungen

Auch andere Erkrankungen können sekundär eine PH durch chronische Entzündungen oder veränderten Blutfluss oder Stauungen und damit einhergehend einer Fibrosierung des Gewebes, Gefäßremodeling und Thrombenbildung auslösen. Jedoch betrifft dies in den allermeisten Fällen erwachsene Patienten.

- idiopathische pulmonale Fibrose IPF
- systemischer Lupus Erythematoses (SLE)
- rheumatoide Arthritis
- Sklerodermie
- chronische Schistosomiasis
- chronisch hämolytische Anämie
- HIV-Erkrankung
- strukturelle Lebererkrankungen
- COPD
- Lungenemphysem

2.4. Therapieoptionen

2.4.1. Etablierte medikamentöse Therapien

In den letzten Jahren haben sich zur Therapie der PH fünf verschiedene Substanzgruppen bewährt. Die Medikamente können oral, inhalativ, subkutan oder intravenös verabreicht werden. Durch die medikamentöse Therapie konnte eine signifikante Verbesserung der Symptome und ein verlangsamter klinischer Verlauf erreicht werden. Diese Substanzen sind jedoch meist für die Therapie von Kindern und Jugendlichen allgemein oder für die spezielle Behandlung der PH nicht zugelassen.

Das Ziel einer Therapie bei PAH sollte eine Verlangsamung der Progredienz und eine Verbesserung der Klinik sowie der Lebensqualität sein (2).

Bei einer IPAH/HPAH sind Kalziumkanal-Blocker Therapie der Wahl, wenn im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung eine Vasoreagibilität auf NO und Sauerstoff festgestellt wurde.

Für NO-Nonresponder oder Patienten, die eine Verschlechterung bei Anwendung von Kalziumkanal-Blockern zeigen, gibt es 3 Signalwege, an denen spezifische Medikamente ansetzen können (siehe Abb. 2): NO-Stoffwechsel, Endothelinrezeptoren und Prostazyklin-Derivate.

Bis jetzt gibt es nur drei zugelassene Medikamente bei einer PAH für die Therapie bei Kindern:

Sildenafil (s. S. 29) (PDE5-Inhibitoren) Zulassung durch die EMA 2011 für Kinder mit einem Gewicht $\geq 8\text{kg}$ und einem Alter >1 Jahr

Bosentan (s. S. 30) (Endothelinrezeptor-Antagonist) Zulassung seit 2009 durch die EMA für Kinder >1 Jahr (2).

Eine Kombination diese beiden Medikamente ist oft nicht von Vorteil, da beide über das CYP-System miteinander interagieren und somit der Serumspiegel gesenkt wird.

Ambrisentan (s. S. 31) hat eine Zulassung ab dem 8. Lebensjahr seit 2021 durch die EMA.

2.4.2. Medikamente

Medikamente zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie haben unterschiedliche Angriffspunkte und vermitteln ihre Wirkung über drei Wege ausgehend vom Endothel der Blutgefäße:

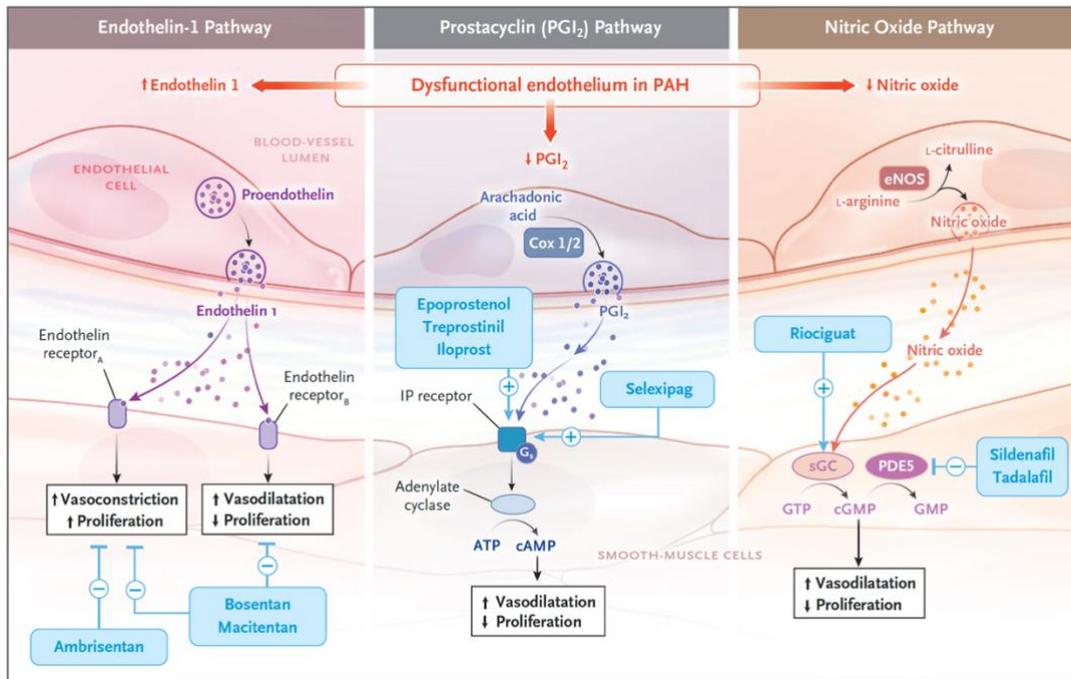


Abbildung 4: Angriffspunkt der Medikamente am Endothel der Gefäße über 3 Hauptwege.
Endothelin-Weg: Endothelinrezeptor-Antagonisten verhindern die Bindung von Endothelin-1 am Endothelin-Rezeptor A und B und somit eine Vasokonstriktion.
Prostazyklin-Weg: Prostazyklin-Derivate erhöhen die Konzentration von cAMP in der Zelle. Dies führt zur Vasodilatation.
Stickstoffweg: NO erhöht die Konzentration von cGMP in der glatten Muskelzelle, PDE5-Inhibitoren hemmen den Abbau von cGMP. Beides führt zu Relaxation und Antiproliferation der Zelle.
 Abbildung entnommen aus (31)

Sauerstoff

Durch den verminderten Blutfluss in den Lungengefäßen bei einer PH wird sauerstoffbeladenes Blut langsamer in die Peripherie befördert. Diese Hypoxämie bewirkt durch den Euler-Liljestrand-Mechanismus eine lokale Konstriktion der Pulmonalarterien, so dass in der Folge noch weniger Blut durch die Lungengefäße fließen kann (63). Eine Therapie mit Sauerstoff bewirkt eine bessere Oxygenierung der Erythrozyten und einen höheren pO_2 und vermindert so eine Vasokonstriktion (64). Auch gibt es Studien, dass eine chronische Hyperkapnie die Entwicklung einer PH aufgrund von einer Hypoxie verlangsamt, indem das Remodeling der Gefäße und die Hypoxie-induzierte Angiogenese vermindert stattfinden (65).

Kalziumkanal-Blocker

Kalziumkanal-Blocker vermindern die Öffnungswahrscheinlichkeit der L-Typ Kalzium-Kanäle und damit den Kalziueinstrom. Kalziueinstrom in eine glatte Muskelzelle bewirkt eine Kontraktion und dadurch eine Vasokonstriktion (66).

Die Substanzen der Kalziumkanal-Blocker unterscheiden sich durch ihre Wirksamkeit an verschiedenen Geweben. Bei PH werden nach positivem akuten Vasoreagibilitätstest folgende Substanzen eingesetzt:

Nifedipin

Ca^{2+} -Antagonisten vom Nifedipin-Typ (Dihydropyridine) wirken vor allem am Gefäßsystem und führen zu einer Vasodilatation. Nifedipin ist kurz wirksam und flutet rasch an. Es führt zu einem schnellen Abfall des Blutdrucks und einem reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz (67).

Amlodipin

Amlodipin ist auch ein Kalziumkanal-Blocker aus der Gruppe der Dihydropyridine, hat aber im Gegensatz zu Nifedipin eine lange Halbwertszeit (67).

Verapamil

Ca^{2+} -Antagonisten vom Verapamil-Typ wirken vorwiegend am Herzen negativ inotrop, negativ dromotrop und negativ chronotrop (67).

Diltiazem

Ca^{2+} -Antagonisten vom Diltiazem-Typ wirken sowohl am Herzen als auch an der glatten Muskulatur der Gefäße (67).

PDE 5-Inhibitoren

Phosphodieseterase-5-Inhibitoren erhöhen die intrazelluläre Konzentration des second Messengers cGMP (cyclisches Guanosinmonophosphat) und bewirken damit eine Relaxation der glatten Muskelzellen (68). Eine Kombination mit NO-Donatoren sollte vermieden werden oder nur unter guter Überwachung stattfinden, da es zu lebensbedrohlichen Blutdrucksenkungen kommen kann. Die einzelnen Substanzen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Dauer bis zum

Wirkbeginn und ihrer Wirkdauer (67). PDE5-Inhibitoren werden schon über 10 Jahre zur Therapie der PH bei Kindern eingesetzt. Der Vorteil besteht in der oralen Anwendung und der guten Verträglichkeit. Sildenafil kann auch intravenös verabreicht werden (69).

Sildenafil

Sildenafil ist ein schnell und kurz wirksamer PDE5-Inhibitor. Sildenafil ist zur Therapie der erektilen Dysfunktion (Viagra®) und zur Behandlung der PH zugelassen. Wirkbeginn nach ca. 25 min., Wirkdauer bis 12 Stunden. Zur Behandlung der PH ist Sildenafil seit 2011 für Kinder und Jugendliche zugelassen (70).

Tadalafil

Tadalafil wird ebenfalls zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und der PH eingesetzt. Der Wirkbeginn ist nach ca. 45 min., die Wirkdauer bis 36 h, so dass mit nur einmal täglicher Einnahme ein stabiler Wirkspiegel erzielt werden kann und die Compliance der Patienten erhöhen kann. Zwei Studien zur Anwendung von Tadalafil sind abgeschlossen (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) (71). Die EMA empfiehlt Tadalafil zur Anwendung bei PH der WHO-Funktionsklassen II und III. bei Kindern.

Guanylatcyclase-Aktivatoren

Diese Substanzen führen durch Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC) ähnlich wie NO zu einer Erhöhung des cGMP-Spiegels und zu einer Vasodilatation, hemmen aber im Gegensatz dazu die Plättchenaggregation und haben auf diese Weise antithrombotische Wirkungen. Auch zeigt sich keine Toleranzentwicklung, wie sonst bei NO beobachtet. Es zeigte sich, dass Guanylatcyclase-Aktivatoren hauptsächlich NO-insensitive sGC aktivieren (72).

Riociguat

Indikation für Riociguat ist die Behandlung der CTEPH und der PH. Für CTEPH ist es das einzige zugelassene Medikament. Eine Medikation mit PDE5-Inhibitoren ist eine Kontraindikation für die Anwendung von Riociguat. Studien über die Anwendung von Riociguat sind die PATENT 1-3 Studien (73).

Vericiguat

2021 neu zugelassener Guanylazyclase-Aktivator ist Vericiguat zur Behandlung von HFrEF bei Erwachsenen. Untersucht wurde die Wirksamkeit in der VIKTORIA-Studie (74). Die Verträglichkeit wird darin als sehr gut beschrieben. Eine Anwendung für PH bei Kindern wird vielleicht in der Zukunft möglich sein.

Endothelinrezeptor-Antagonisten

Endothelinrezeptor-Antagonisten (ERA) blockieren den Endothelinrezeptor und verhindern dadurch eine Vasokonstriktion, vermittelt durch das Peptidhormon Endothelin-1. Man unterscheidet drei Klassen:

- selektive Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten (ETA)
- selektive Endothelin-B-Rezeptor-Antagonisten (ETB)
- nicht selektive Endothelinrezeptor-Antagonisten

Das Peptidhormon Endothelin (Subtypen ET-1, ET-2 und ET-3) bindet an G-Proteingekoppelte Endothelinrezeptoren mit den bis jetzt bekannten zwei Untertypen ET_A- und ET_B-Rezeptoren (75).

ET_A-Rezeptoren auf den glatten Muskelzellen der Blutgefäße sind für eine Vasokonstriktion bei Aktivierung durch Endothelin-1 verantwortlich. Bei Neugeborenen mit PPHN wurde ein erhöhter ET-1 Spiegel im Blut festgestellt (76).

Es wird auch vermutet, dass ET-1 eine Aggregation von Neutrophilen, eine Stimulation der Elastasefreisetzung, Bildung toxischer Sauerstoffradikale, Stimulation der Eicosanoid-Synthese in Makrophagen und Monozyten sowie die Freisetzung von Interleukinen und des plättchenaktivierenden Faktors bewirkt. Außerdem steigert es die Proliferation der Gefäße und der Muskelzellen in den Atemwegen. Diese Eigenschaften sind Faktoren, die das Remodeling der pulmonalen Gefäße stark beeinflusst (77).

ET-1-Rezeptor-Antagonisten werden über die Leber metabolisiert und sind hepatotoxisch, teratogen und senken den Hämoglobinspiegel (78).

Klinisch stehen unterschiedliche ET-1-Rezeptor-Antagonisten zur Verfügung:

Bosentan

Bosentan ist ein dualer Antagonist, der an ET_A-Rezeptoren und ET_B-Rezeptoren bindet und ET-1 verdrängt. Indikation zur Behandlung mit Bosentan ist eine PPHN bei Neugeborenen, die NO-Nonresponder sind, um den Einsatz einer ECMO-Therapie zu vermeiden. In einer Studie der Prince of Songkla Universität Thailand wurde 2 Stunden nach einer ersten Gabe von Bosentan eine signifikante Verbesserung des Horowitz-Quotienten (OI), der alveolo-arteriellen Sauerstoffdifferenz (AaDO₂) und der Sauerstoffsättigung (SpO₂) festgestellt. Die höchste Wirkstoffkonzentration wurde 3 Stunden nach Applikation gemessen und die Halbwertszeit betrug 5,4 Stunden. Die Dosierung war 1 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden über die Magensonde und wurde von den Patienten gut toleriert (79). Bosentan ist seit 2002 für die Anwendung bei Kindern ab 12 Jahren und seit 2009 auch ab 2 Jahren zugelassen. Die Anwendung von Bosentan wurde in der FUTURE-Studie evaluiert (80). Ebenso zeigten die Anwendung von Bosentan die BREATHE-1 Studie bei PAH (81, 82), in Kombination mit Epoprostenol bei PAH BREATHE-2 (83), BREATHE-3 bei Kindern mit angeborenem Herzfehler (84) und BREATHE-5 bei Kindern mit Eisenmenger-Syndrom (85).

Macitentan

Macitentan ist ebenfalls ein dualer Antagonist und eine zugelassene Therapie für PAH bei Erwachsenen, die eine signifikante Reduktion der Morbidität und Mortalität in einer Langzeit-Studie gezeigt hat (86). Die SERAPHIN- und SERAPHIN-OL-Langzeit Studie, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-3-Multicenterstudie testete die Anwendung bei Kindern ab 12 Jahren (87).

Ambrisentan

Ambrisentan bindet selektiv an ET_A-Rezeptoren. Es ist zugelassen für die Behandlung Erwachsener mit PAH WHO-Klasse II oder III. In den ARIES1 und 2-Studien bei Patienten mit IPAH oder PAH bei Bindegewebserkrankungen, Appetithemmung oder HIV-Erkrankung zeigte sich eine Wirksamkeit in Bezug auf Leistungssteigerung, die WHO-Klassifizierung und den Borg-Dyspnoe-Score mit hoher Sicherheit und Verträglichkeit (88).

Prostazyklin-Derivate

Prostaglandine gehören zu den Eicosanoiden, die durch die Cyclooxygenase (COX) aus Arachidonsäure entstehen. Das Gewebshormon Prostazyklin (Prostaglandin I₂) wird von Endothelzellen aus Prostaglandin H₂ durch die Prostazyklinsynthese gebildet. Es bindet an G-Protein gekoppelte IP-Rezeptoren an der Zellmembran.

Die Substanzen der Prostazyklin-Derivate sind Rezeptor-Agonisten und bewirken durch Bindung an ihren Rezeptor die Aktivierung des Second Messengers cGMP und damit eine Vasodilatation. Sie werden zu 70% renal eliminiert und hauptsächlich hepatisch metabolisiert. Die Halbwertszeit der verschiedenen Prostazyklin-Derivate ist sehr unterschiedlich. Die Applikationsintervalle sind je nach Applikationsart unterschiedlich, um einen gleichmäßigen Wirkspiegel zu gewähren (89).

Epoprostenol

Das Prostazyklin-Derivat Epoprostenol wird schnell vom Blut ins Gewebe verteilt und innerhalb weniger Minuten abgebaut. Die Thrombozytenaggregationshemmung klingt innerhalb von zwei Stunden ab, kardiovaskuläre Wirkungen innerhalb von 30 Minuten. Patienten mit PH bekommen deshalb das Medikament über eine tragbare Infusionspumpe als Dauerinfusion verabreicht und erfolgt intravenös über einen ZVK. Die Halbwertszeit beträgt 6 Minuten. (90). Epoprostenol kann in Notfällen auch intratracheal verabreicht werden (91).

Iloprost

Das stabile synthetische Prostazyklin-Derivat Iloprost findet Anwendung bei Thromboangiitis obliterans der Extremitäten, Raynaud-Syndrom und bei der PH. Verabreicht wird es entweder inhalativ oder intravenös. Inhalativ eingesetzt wird Iloprost im Blut hauptsächlich gebunden an Albumin transportiert. Die Plasma Halbwertszeit beträgt 5 Std (2, 92).

Treprostinil

Das synthetische PGI₂-Analogon Treprostinil kann als Therapie bei der PH als Infusion i.v. oder s.c. (auch über eine Pumpe) oder inhalativ verabreicht werden. Ebenso ist eine orale Anwendung möglich (93). Die biologische Halbwertszeit ist 4 Stunden (7).

Selexipag

Selexipag ist ein seit 2016 in der EU für die Behandlung Erwachsener zugelassener selektiver Prostazyklinrezeptor-Agonist, für den erst wenige Einzelfallberichte im Kindesalter vorliegen. In einem wird von einem 12-jährigen Mädchen berichtet, das nach einer 6-monatigen Behandlung mit Selexipag zusätzlich zu Sildenafil und Bosentan eine relevante Verbesserung der Klinik und der Hämodynamik gezeigt hat (94). Selexipag ist Substrat der hepatischen Enzyme CYP2C8, CYP3A4, CYP2C9 und der UGT1A3 und UGT2B7, weshalb bei der Therapie auf regelmäßige Kontrolle der Leber geachtet werden muss. Unerwünschte Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Kieferschmerzen und Erbrechen. Die Halbwertszeit beträgt 0,8 – 2,5 Stunden.

2.4.3. Off-Label-Use

Unter dem Begriff „Off-Label-Use“ wird der Einsatz von Medikamenten bezeichnet, die außerhalb der nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen oder Patientengruppen) eingesetzt werden (95). Grundsätzlich ist eine solche zulassungsüberschreitende Verordnung von Arzneimitteln den Ärzten in Deutschland erlaubt. Jedoch übernehmen die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten für eine Behandlung meist nicht. In manchen Fällen wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss und vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) eine Expertengruppe des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) beauftragt, für die entsprechenden Arzneimittel eine Bewertung abzugeben. Daraufhin kann eine Aufnahme in Teil A der Anlage IV der Arzneimittelrichtlinie erfolgen, in dem sich detaillierte Angaben zur Indikation und Patientengruppe befinden und Angaben darüber gemacht werden, wann ein „Off-Label-Use“ verordnungsfähig ist.

Der Hintergrund ist, dass eine Zulassungsverfahren für Arzneimittel sehr kostenintensiv ist und vor allem nur für solche Medikamente erwirkt wird, die bei häufig vorkommenden Erkrankungen eingesetzt werden und deshalb ein größerer Absatzmarkt besteht (96).

Off-Label bei Kindern zur Behandlung der PH werden zum Beispiel Macitentan und Riociguat verordnet. Macitentan ist seit 2013 und Riociguat seit 2014 zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie bei Erwachsenen in Deutschland zugelassen.

2.4.4. Advanced Procedures

Zu den *Advanced Procedures* gehören bei der Therapie der PH die Lungentransplantation, Herz-Lungen-Transplantation sowie andere operative experimentelle Verfahren, die helfen, den Druck im kleinen Kreislauf zu senken. Ein Atrial Flow Regulator wird eingesetzt, um den Druck im rechten Vorhof zu senken, indem durch einen künstlich offen gehaltenen Septumdefekt ein Rechts-Links-Shunt erzeugt wird und somit ein kontinuierliches Herzminutenvolumen gesichert wird (97). Der Potts-Shunt zwischen Aorta descendens und linker Pulmonalarterie ist eine palliative Operation bei suprasystemischem Druck in den Pulmonalarterien und erhaltener Funktion des rechten Ventrikels. Er dient zur Senkung der Nachlast und somit auch des Drucks in den Pulmonalarterien (98).

2.4.5. Aktueller medizinischer Stand in Deutschland

Kinder und Jugendliche, bei denen eine pulmonale Hypertonie diagnostiziert wurde, werden in Deutschland von spezialisierten Kinderkardiologen und/oder Kinderpulmonologen behandelt, die entweder niedergelassen in Facharztpraxen arbeiten oder in einer pädiatrischen Klinik mit oder ohne Spezialambulanz für Kinderkardiologie oder -pulmonologie. Die Ärztinnen und Ärzte setzen die oben genannten Medikamente und Therapien ein, auch wenn klinische Studien für die etablierten Therapien nur begrenzt vorhanden sind oder noch keine Zulassung erfolgt ist (Off-Label-Use). Deshalb haben wir eine Umfrage an alle behandelnden Kollegen (s. Kapitel 4.3.) initiiert, die einen Überblick über die aktuelle Therapiesituation in Deutschland geben soll.

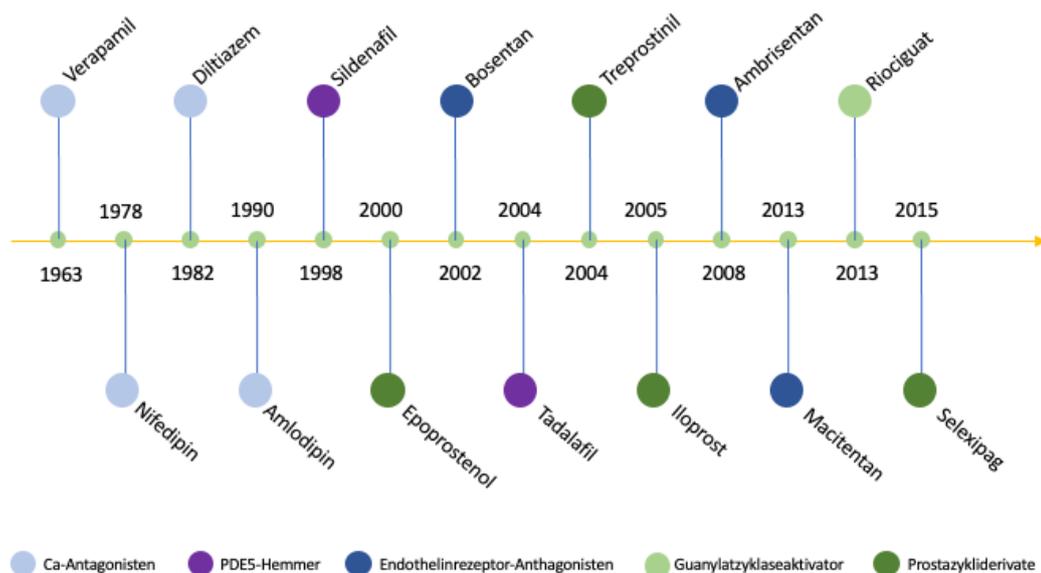


Abbildung 5: Entwicklung von Substanzen, die die Vasokonstriktion herabsetzen. Die Jahreszahl ist das Jahr der Zulassung in Deutschland.

3. Fragestellung

Anhand der geschilderten Besonderheiten bei der Diagnostik und Therapie der PH bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland stellen sich nun folgende Fragen:

- Wo befinden sich Kinder und Jugendliche mit pulmonaler Hypertonie in Deutschland in Behandlung?
- Sind das Kliniken mit oder ohne kinder-kardiologische/-pulmonologische Ambulanz?
- Werden sie in Herzzentren der Universitätskliniken mit oder ohne Spezialambulanz für PH behandelt?
- Werden sie von Beginn an oder erst nach Diagnostik und Therapieinitiierung in kinder-kardiologischen oder -pulmonologischen Facharztpraxen behandelt?
- Welche diagnostischen Methoden werden angewandt?
- Wie erfolgt die Therapie?

Bei Einleitung einer medikamentösen Therapie ergeben sich zum Teil Probleme mit der Kostenübernahme, insbesondere bei Orphan Drugs, die noch keine Zulassung für die pädiatrische Anwendung haben und somit, wie häufig in der Pädiatrie, im Off-Label-Use verordnet werden müssen. Zur Evaluierung des aktuellen „Status Quo“ erfolgte die Initiierung eines Fragebogens, gerichtet an Kinderkardiologen und -pulmonologen in Deutschland zu den jeweiligen angewendeten Substanzen bei den verschiedenen Unterformen der PH und den daraus resultierenden Schwierigkeiten bezüglich der Kostenübernahme bei der Verschreibung.

4. Material und Methodik

4.1. Ethikantrag, Studienleitung, Finanzierung

Ein Ethikantrag wurde nicht gestellt, da keine sensiblen Daten oder Daten, die Persönlichkeitsrechte verletzen erfragt oder veröffentlicht wurden oder noch werden. Die Projektidee stammte initial von Prof. Dr. Ingram Schulze-Neick† und Dr. Marcus Fischer. Eine Fremdfinanzierung oder ein Sponsoring ist nicht erfolgt. Unterstützt wurde die Studie durch die Arbeitsgruppe PH der DGKP und die DGPP.

4.2. Fragebogen

Zur Datensammlung wurde eine schriftliche Querschnittstudie mittels einer Online-Befragung durch Nutzung des Tools *SurveyMonkey* durchgeführt.

4.3. Stichprobe

Die Grundgesamtheit sind alle Kinderkardiologen und Kinderpulmonologen in Deutschland. In der Kassenärztlichen Bundesvereinigung waren 2020 8041 Kinderärzte ansässig, davon 416 Pädiater mit Spezialisierung auf pädiatrische Kardiologie und 95 Kinderpneumologen verzeichnet. Die Bundesärztekammer

nennt für 2020 15732 Pädiater, davon 579 Kinderkardiologen und 94 Kinderpneumologen (99). Zur individuellen Rekrutierung der Teilnehmer der Umfrage wurden die Namen und E-Mail-Adressen der in Deutschland ansässigen Kinderkardiologen und Kinderpulmonologen in Kliniken und Praxen gesammelt und erfasst. Die meisten Ärztinnen und Ärzte sind in der DGPK, der DGKJ, der BVKJ oder der GPP organisiert. Die Gesellschaften haben auf ihrer Website ein Verzeichnis der Mitglieder veröffentlicht. Durch umfangreiche Recherche stand zum 10. Dezember 2020 eine umfassende Liste mit aktuellen E-Mail-Adressen zur Verfügung.

Es konnten 658 E-Mail-Adressen von Kinderkardiologen und -pulmonologen ermittelt werden, die alle die Umfrage per E-Mail erhielten.

Datum des Versands	Aktion	Anzahl
3.7.2020	Einladung an 20 Personen (Pretest an bekannte Kollegen)	20
22.7.2020	Einladung an 631 Personen	631
10.9.2020	Nachfassaktion an 488 Personen	
13.10.2020	Nachfassaktion an 484 Personen	
17.9.2020, 4.2., 5.2., 22.2., 23.2., 2.3., 5.3.2021	Einladung an einzelne Personen	7
Gesamt befragt		658

Tabelle 1: Anzahl der Einladungen mit Datum des E-Mail-Versands an die Teilnehmer

Diese 658 befragten Personen sind die Stichprobe (N=658).

4.4. Ablauf der Befragung

Die Ärzte erhielten eine erste E-Mail mit einer Erklärung des Projekts und dem Ziel der Umfrage verbunden mit der Bitte um anonyme Teilnahme. Im Anhang befanden sich die Unterstützungsschreiben der DGPK, der GPP und der AGPH. Zwei Tage später wurde dann eine E-Mail mit der Umfrage direkt aus dem Programm SurveyMonkey versendet.

Im Verlauf einiger Wochen wurden die Teilnehmer mehrmals an die Umfrage erinnert, so dass zum Endpunkt 177 Kollegen teilgenommen hatten (27%).

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

Umfrage: Pulmonale Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir alle behandeln als Kinderkardiologen und/oder Kinderpulmonologen in unseren Praxen oder Ambulanzen Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PH) – entweder als primäres Krankheitsbild oder als bedeutsame Sekundärerkrankung. Bei der Verschreibung von Medikamenten, insbesondere der neueren Medikamente wie z.B. Selexipag oder Macitentan ergeben sich häufig erhebliche Probleme hinsichtlich der Genehmigung der Kostenübernahme durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen.

Wir möchten den gegenwärtigen Stand der Behandlung der PH bei Kindern in Deutschland erheben, um die aktuelle Praxis der Versorgung abzubilden.

Wir bitten Sie daher freundlichst, die folgenden wenigen Fragen zu beantworten.

Alle Daten werden vertraulich behandelt. Kommentare und Anregungen werden gewürdigt.

Herzlichen Dank für Ihre Bereitschaft, durch Ihre Teilnahme unser Anliegen zu unterstützen!

Für die Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH)
Dr. Marcus Fischer und Alexandra Domínguez-Nieto



Abbildung 6: Erste Seite der Online-Umfrage

4.5. Länge des Fragebogens

Die Länge des Fragebogens ist mit 101 Fragen sehr umfangreich. Die Bearbeitungsdauer wurde von SurveyMonkey mit 11 Minuten angegeben. 11 Fragen boten die Möglichkeit einer Freitexteingabe. Die anderen 90 Fragen waren MC-Fragen.

4.6. Inhalt des Fragebogens:

Fragen zu	Unterteilung:	Anzahl der Fragen
Beruf	Fach	1
	Arbeitsplatz	2
	Berufserfahrung	2
Diagnostik und Therapieentscheidung		6
Entität		9
Art der medikamentösen Therapien		63
Behandlung		3
Advanced Procedures		6
Kostenübernahme		8

Tabelle 2: Aufteilung der Fragen nach Themengebieten

Folgende Entitäten, die zu PH führen, wurden ausgewählt:

- IPAH – idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie
- PH bei einfachen angeborenen Herzfehlern
- PH bei Eisenmenger-Syndrom
- Persistierende PH nach Operation < 1 Jahr
- Chronische PH > 1 Jahr
- PH bei Trisomie 21 ohne Herzfehler
- PH bei dysplastischen Pulmonalgefäßen
- Failing Fontan-Kreislauf
- PH bei angeborener Zwerchfellhernie nach Operation
- PH bei bronchopulmonaler Dysplasie (BPD)
- PH bei chiLD (interstitielle Lungenerkrankungen bei Kindern)
- PH bei Mukoviszidose (zystische Fibrose)
- PH bei Thoraxdeformitäten
- Andere chronische Lungenerkrankungen, die zu einer PH führen

Die abgefragten Medikamente zählten zu 6 Gruppen:

- Sauerstoff
- Kalzium-Antagonisten (Kalziumkanal-Blocker)
- Endothelinrezeptor-Antagonisten (ERAs)
- Prostazyklin-Derivate
- Guanylatzyklaseaktivatoren
- Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE5-Inhibitoren)

Der Original-Fragebogen befindet sich im Anhang.

4.7. Datenbereinigung

Nachträglicher Ausschluss erfolgte wenn:

- Kriterium A: nur die ersten drei Fragen beantwortet wurden
- Kriterium B: nur Fragen zur Beruflichen Tätigkeit beantwortet wurden
- Kriterium C: die Umfrage frühzeitig abgebrochen wurde

Damit wurden 45 Teilnehmer ausgeschlossen.

Bei frühzeitigem Beenden der Umfrage wurde gefragt, ob der Teilnehmer sicher ist, dass er keine Kinder behandelt hat und die Umfrage beenden möchte. Die Teilnehmer, die nur die Fragen nach dem Arbeitsplatz, der Berufsbezeichnung und der Berufserfahrung beantwortet haben, aber nicht auf die Diagnostik und die Therapien der einzelnen Krankheitsbilder eingegangen sind und sicher waren, dass sie die Umfrage beenden wollten, wurden ausgeschlossen. Ein Teilnehmer war sich sicher, dass er die Umfrage vorzeitig beenden wollte, hat aber alle Fragen zur Diagnostik beantwortet und wurde somit eingeschlossen.

Somit sind 132 (n=132) Antworten eingeschlossen (132 von 658 entspricht 20,06%).

Die Rücklaufquote betrug nach mehreren Nachfassaktionen insgesamt 27%. 20,06% aller Antworten wurden nach Datenbereinigung in die Auswertung eingeschlossen. Der erwartete Prozentsatz von Befragungen per E-Mail liegt zwischen 10% und 40%, somit ist 27% eine gute Quote (100).

Für die nachfolgenden Auswertungen wurden die Arbeitsplätze aufgrund der geringen Anzahl je Arbeitsplatz gruppiert zu:

- Praxis (Praxis mit Schwerpunkt oder spezialisierte Praxis)
- Klinik ohne PH-Ambulanz (Kinderklinik ohne Spezialambulanz, Kinderklinik mit Spezialambulanz, Uniklinik ohne Zentrum für PH)
- Klinik mit PH-Ambulanz (Uniklinik mit Zentrum für PH).

4.8. Datenauswertung

Die Datenauswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 28 und Microsoft Excel. Als Signifikanztest (p-Wert) wurde der Fisher-Test (exakter Chi-Quadrat-Test) verwendet, da die erwartete Zellhäufigkeit oft unter 5 lag.

Zur deskriptiven Statistik wurden folgende Werte erhoben: Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung, Meridian, Prozente und kumulierte Prozente.

5. Ergebnisse

5.1. Adressen

Es wurden 658 öffentlich zugängliche E-Mail-Adressen erfasst. Davon waren 389 Kinderkardiologen und 257 Kinderpulmonologen.

	Anzahl	Prozent
Ausgesandte Fragebögen	658	100%
geöffnete Emails	349	53%
Nicht geöffnete Emails	213	32%
Nicht zustellbare Emails	88	13%
Erhaltene Antworten	177	27%

Table 3: Anzahl der versandten Fragebögen mit Zustellbarkeit und Anzahl der Antworten

	Anzahl	Prozent
Erhalten Antworten	177	100%
Davon abgeschlossen markiert	140	79%
Teilweise beantwortet	37	21%
Eingeschlossen	132	75%

Table 4: Anzahl der Antworten und deren Einschluss in die Auswertung

177 (27%) der angeschriebenen Personen haben die Umfrage beantwortet, 562 (31%) Personen, denen die E-Mail zugestellt werden konnte oder 349 (51%) Personen, die ihre E-Mail geöffnet hatten.

132 Personen wurden in die Auswertung eingeschlossen, weil ihre Antworten vollständig und auswertbar waren. **Die Beantwortung der Fragen erfolgte anonym.**

5.2. Berufe und Arbeitsplatz der Teilnehmer

Gesamtheit der Ärzte:

Zusammenfassend arbeiten von 132 eingeschlossenen Kollegen 36 Ärzte und Ärztinnen in einer Praxis, 13 in einer Klinik ohne Spezialambulanz (Kardiologie und Pulmonologie), 49 in einer Klinik mit Spezialambulanz (Kardiologie und Pulmonologie), 13 in einer Uniklinik ohne PH-Ambulanz und 19 in einer Uniklinik mit PH-Ambulanz. 2 Personen haben ihren Arbeitsplatz nicht angegeben. (N=132)

Versorgungseinrichtung der befragten Ärzte	Anzahl	Prozent
Praxis	36	27%
Kinderklinik ohne Ambulanz	13	10%
Kinderklinik mit Ambulanz	49	37%
Uniklinik ohne Spezialambulanz für PH	13	10%
Uniklinik mit PH-Spezialambulanz	19	14%
Unbeantwortet	2	2%
Gesamt	N=132	100%

Table 5: Aufteilung der Teilnehmer nach ihren Arbeitsplätzen

Versorgungseinrichtung nach Zusammenfassung	Anzahl	Kumulierte Prozenzte	Gültige Prozenzte
Praxis	33	25%	28%
Klinik ohne PH-Ambulanz	67	51%	56%
Klinik mit PH-Ambulanz	19	14%	16%
Gesamt	n=119	90%	100%
Kinderpulmonologen	13	10%	
Gesamt kumuliert	N=132	100%	

Tabelle 6: Arbeitsplätze der Ärzte, zusammengefasst in 4 Gruppen, da die Anzahl der Ärzte in aufgeschlüsselter Unterteilung (s. Tabelle 6) für die Auswertbarkeit zu gering war.

Kinderkardiologen

Es haben insgesamt 119 Kinderkardiologen geantwortet, hierunter waren:

33 Kollegen (28%) in einer Praxis tätig, 19 davon in einer pädiatrischen Praxis mit kinderardiologischem Schwerpunkt und 13 in einer rein kinderardiologischen Praxis. 13 Ärzte arbeiten in einer Kinderklinik ohne kinderardiologische Ambulanz und 44 in einer Klinik mit kinderardiologischer Ambulanz. 10 Ärzte arbeiten in einer Klinik ohne Spezialambulanz für PH und 18 in einer Klinik mit Spezialambulanz für PH. 1 Person ließ diese Frage unbeantwortet. Die Mehrzahl der Kollegen weist eine Berufserfahrung von 10-19 Jahre auf (42%). Mehr als 20 Jahre arbeiten 25%.

Tätigkeit Kinderkardiologen	Anzahl	Kumulierte Prozenzte	Gültige Prozenzte
pädiatrische Praxis <u>mit</u> kinderardiologischem Schwerpunkt	19	14%	16%
reine kinderardiologische Praxis	14	11%	12%
Kinderklinik <u>ohne</u> eigene kinderardiologische Ambulanz	13	10%	11%
Kinderklinik <u>mit</u> kinderardiologischer Ambulanz	44	33%	37%
Herzzentrum bzw. Uniklinik ohne Spezialambulanz für PH	10	8%	8%
Herzzentrum bzw. Uniklinik mit Spezialambulanz für PH	18	13%	15%
Unbeantwortet	1	1%	1%
Gesamt Kinderkardiologen	n=119	90%	100%
Kinderpulmonologen	13	10%	
Gesamt kumuliert	N=132	100%	

Tabelle 7: Arbeitsplatz der Kinderkardiologen in aufgeschlüsselter Unterteilung

Tätigkeitsdauer Kinderkardiologen	Anzahl	Kumulierte Prozepte	Gültige Prozepte
0-4 Jahre	11	8%	9%
5-9 Jahre	27	20%	23%
10-19 Jahre	50	38%	42%
>20 Jahre	31	24%	26%
Gesamt Kinderkardiologen	n=119	90%	100%
Kinderpulmonologen	13	10%	
Gesamt kumuliert	N=132	100%	

Tabelle 8: Tätigkeitsdauer Kinderkardiologen in Jahren Berufserfahrung

Kinderpulmonologen

Da Kinder mit PH primär kinder-kardiologisch betreut werden, haben erwartungsgemäß nur 13 Kinderpulmonologen teilgenommen, davon 3 in einer Praxis, 9 in einer Klinik mit kinderpulmonologischer Ambulanz, 4 in einer Klinik ohne Spezialambulanz für PH und 1 in einer Klinik mit Spezialambulanz für PH. Die Berufserfahrung bei 10-19 Jahren haben 4 (31%). Mehr als 20 Jahre arbeiten 38%.

Tätigkeit Kinderpulmonologen	Anzahl	Kumulierte Prozepte	Gültige Prozepte
pädiatrische Praxis mit kinderpulmonologischem Schwerpunkt	2	1%	15%
reine kinderpulmonologische Praxis	1	1%	8%
Kinderklinik mit Kinderpulmonologischer Ambulanz	5	4%	38%
Uniklinik mit Spezialambulanz für PH	1	1%	8%
Uniklinik ohne Spezialambulanz für PH	3	2%	23%
Unbeantwortet	1	1%	8%
Gesamt Pulmonologen	n=13	10%	100%
Kinderkardiologen	119	90%	
Gesamt kumuliert	N=132	100%	

Tabelle 9: Arbeitsplatz Kinderpulmonologen in aufgeschlüsselter Unterteilung

Tätigkeitsdauer Kinderpulmonologen	Anzahl	Kumulierte Prozepte	Gültige Prozepte
0-4 Jahre	0	0%	0%
5-9 Jahre	4	3%	31%
10-19 Jahre	4	3%	31%
>20 Jahre	5	4%	38%
Gesamt Pulmonologen	n=13	10%	100%
Kinderkardiologen	119	90%	
Gesamt kumuliert	N=132	100%	

Tabelle 10: Tätigkeitsdauer Kinderpulmonologen in Jahren Berufserfahrung

5.3. Diagnose-, Behandlungshäufigkeit und Therapieentscheidung

5.3.1. Diagnosestellung

119 Ärzte diagnostizieren oder haben jemals in ihrer Praxis PH diagnostiziert (90%). Die Diagnosesicherung erfolgt überwiegend in einer Spezialambulanz für PH (15 Ärzte, 13%) oder in Zusammenarbeit mit einer PH-Spezialambulanz (73 Ärzte, 61%), gesamt 88 von 117 Ärzten, die die Frage beantwortet haben (75% kumuliert, 67% gültig). Nur 28 Ärzte stellen die Diagnose eigenständig in einer Klinik ohne PH-Ambulanz oder in der Praxis (1 Arzt), das sind 25% kumuliert, 22 gültig.

Diagnostizieren Sie PH?	Anzahl	Prozent
Nein	13	10%
Ja	119	90%
Gesamt	N=132	100%

Tabelle 11: Anzahl der Teilnehmer, die eine PH diagnostizieren

Diagnosehäufigkeit	Häufigkeit	Kumulierte Prozenze	Gültige Prozenze
selten (0-5/Jahr)	98	74%	82%
häufig (1-2/Monat)	15	11%	13%
regelmäßig (>2/Monat)	6	5%	5%
Gesamt	n=119	90%	100%
unbeantwortet	13	10%	
Gesamt kumuliert	N=132	100%	

Tabelle 12: Diagnosehäufigkeit der PH

Wie erfolgt die Diagnosesicherung?	Diagnose-sicherung eigenständig	Diagnose-sicherung mit PH-Spezial-ambulanz	Gesamt	Kumulierte Prozenze	Gültige Prozenze
Praxis	1	27	28	21%	24%
Klinik ohne PH-Ambulanz	28	41	69	53%	59%
Klinik mit PH-Ambulanz	15	5	20	15%	17%
Gesamt	44	73	n=117	89%	100%
Nicht beantwortet			15	11%	
Gesamt kumuliert	38%	62%	N=132	100%	

Tabelle 13: Sicherung der Diagnose einer PH in Praxen, Kliniken und Spezialambulanzen

Die Diagnosesicherung erfolgt meist in einer oder in Zusammenarbeit mit einer PH-Spezialambulanz ($p < 0,001$, 0 Zellen haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5).

5.3.2. Behandlung

127 der befragten Ärzte behandeln an ihrem Arbeitsplatz Kinder mit PH (96%). Die 5 Personen, die keine Kinder mit PH behandeln, sind in der Häufigkeit bei der Gruppe selten (0-5/Jahr) erfasst.

Behandlung PH	Anzahl	Prozent
Nein	5	4%
Ja	127	96%
Gesamt	N=132	100%

Tabelle 14: Anzahl der Ärzte, die eine PH behandeln

Behandlungshäufigkeit	selten (0-5/Jahr)	häufig (1-2/Mo.)	regelmäßig (>2/Jahr)	Gesamt	Prozent
Praxis	29	5	2	36	27%
Klinik ohne PH-Ambulanz	63	9	4	76	58%
Klinik mit PH-Ambulanz	1	7	12	20	15%
Gesamt	93	21	18	N=132	100%
Prozent	70%	16%	14%	100%	

Tabelle 15: Häufigkeit der Behandlung einer PH in Praxen, Kliniken und Spezialambulanzen

96 sind in einer Klinik tätig (73%), 36 in einer Praxis (28%). Auch die Zahl der behandelten Kinder mit PH ist selten (0-5/Jahr) bei 93 der behandelnden Ärzte.

5.3.3. Therapieentscheidung

Die Initiierung einer spezifischen Therapie erfolgt in PH-Spezialambulanzen überwiegend selbstständig, in Kliniken ohne Spezialambulanz nach Absprache mit einer Spezialambulanz und bei Ärzten aus den Praxen ausschließlich in Absprache mit einer Spezialambulanz oder direkt durch eine Spezialambulanz.

Therapieentscheidung	Anzahl	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Therapieentscheidung selbstständig	28	21%	21%
Therapie nach Absprache mit PH-Spezialambulanz	74	56%	57%
Therapieentscheidung durch PH-Spezialambulanz	29	22%	22%
Gesamt	n=131	99%	100%
Unbeantwortet	1	1%	
Gesamt	N=132	100%	

Tabelle 16: Wie wird eine Therapieentscheidung getroffen? Anzahl der Entscheidung gesamt.

Treffen der Therapieentscheidung	selbstständig	nach Absprache mit PH-Spezialambulanz	durch PH-Spezialambulanz	Gesamt	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Praxis	0	20	13	33	25%	29%
Klinik ohne PH-Ambulanz	13	42	8	63	47%	55%
Klinik mit PH-Ambulanz	13	3	2	18	14%	16%
Gesamt	26	65	23	n=114	86%	100%
Nicht beantwortet				18	14%	
Prozent	23%	57%	20%	N=132	100%	

Tabelle 17: Treffen der Therapieentscheidung. Anzahl aufgeteilt nach den Versorgungseinrichtungen der Ärzte

Auch die Therapieentscheidung wird signifikant am häufigsten in oder mit einer Spezialambulanz getroffen ($p < 0,001$).

5.3.4. Diagnostik

Wurde zur Indikationsstellung einer medikamentösen Behandlung oder Therapieänderung hauptsächlich eine HK-Untersuchung oder Echokardiographie verwendet?

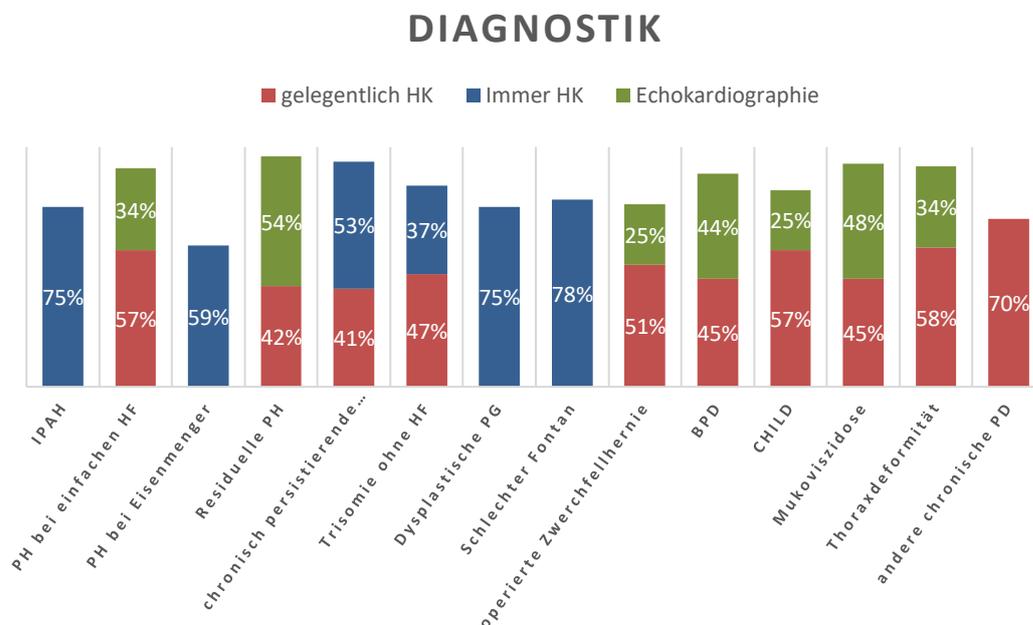


Diagramm 1: Diagnostik (gelegentlich Herzkatheter (HK), immer HK oder Echokardiographie) der PH bei den verschiedenen Entitäten in prozentuellem Anteil

Im folgenden Abschnitt werden im Vergleich unter den verschiedenen Versorgungseinrichtungen der Fachärzte die Diagnostik, die Anzahl der durchgeführten diagnostischen Untersuchungen, die Behandlungshäufigkeit und die Häufigkeit der angewandten Medikamente bei den einzelnen Entitäten dargestellt. Zur Zusammenfassung der Versorgungseinrichtungen, s. S. 41.

Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH)

Die Diagnostik der IPAH erfolgt meist durch Herzkatheter (75%), obgleich die IPAH eine Ausschlussdiagnose ist, darin sind sich die drei Behandlungsorte einig. Am meisten wird Sildenafil zur Behandlung eingesetzt (57-mal), darauf folgen Bosentan (42-mal), Macitentan (36-mal), Amlodipin (27-mal) und Iloprost (21-mal).

IPAH	Alleinig Echo	gelegentlich HK	immer HK	Gesamt	Kumulierte Prozenzte	Gültige Prozenzte
Praxis	1	6	22	29	22%	28%
Klinik ohne PH-Ambulanz	8	9	40	57	43%	55%
Klinik mit PH-Ambulanz	0	2	15	17	13%	17%
Gesamt	9	17	77	n=103	78%	100%
Prozent	9%	16%	75%	100%		
Unbeantwortet				29	22%	
Gesamt kumuliert	7%	13%	58%	N=132	100%	

Tabelle 18: Diagnostik bei idiopathischer pulmonalarterieller Hypertonie (IPAH) an den drei verschiedenen Versorgungseinrichtungen

Die grafische Darstellung zeigt, dass in allen Versorgungseinrichtungen bei IPAH als Standarddiagnostik eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung erfolgt.

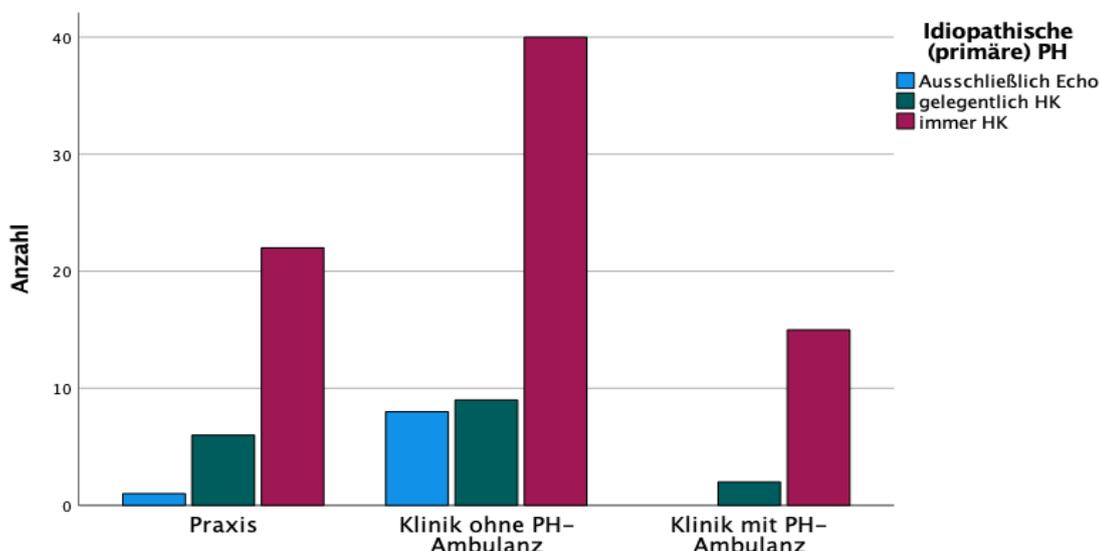


Diagramm 2: Diagnostik der IPAH an den 3 verschiedenen Versorgungseinrichtungen, grafische Darstellung

115 Ärzte haben angegeben, Kinder mit IPAH in den letzten beiden Jahren behandelt zu haben, das sind 87%.

Haben Sie in den letzten 2 Jahren Kinder mit eine IPAH behandelt?	Häufigkeit	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Nein	58	44%	50%
Ja	57	43%	50%
Gesamt	n=115	87%	100%
Unbeantwortet	17	13%	
Prozent	N=132	100%	

Tabelle 19: Behandlungshäufigkeit der IPAH in den letzten beiden Jahren

Bei der IPAH werden in 294 Fällen Medikamente gegeben. Das am häufigsten Angewandte Medikament ist Sildenafil mit 57 Anwendungen (19%). An zweiter Stelle steht Bosentan (42 Gaben (14%). Macitentan wurde immerhin 36-mal gegeben (12%).

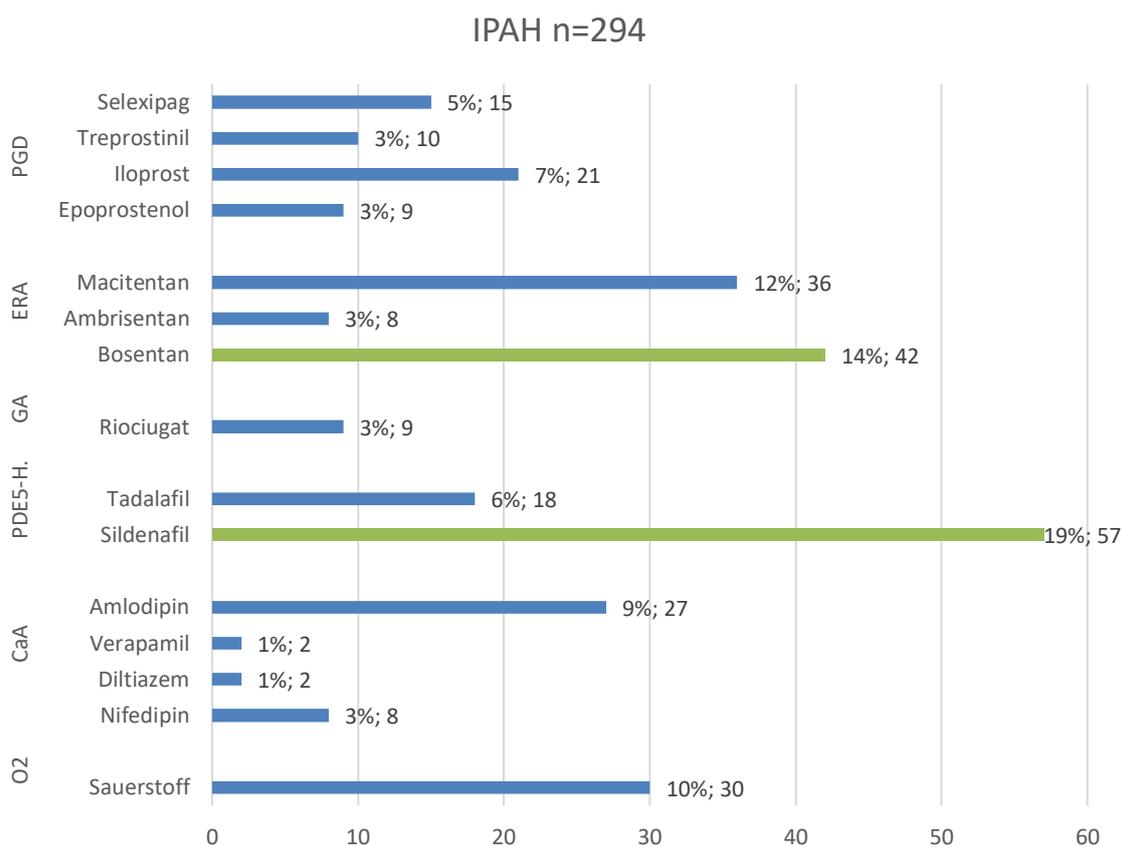


Diagramm 3: Medikamentengabe bei IPAH, Grün: Substanzen mit Zulassung

Pulmonale Hypertonie bei einfachen angeborenen Herzfehlern (ASD, VSD, PDA)

Die Diagnostik der PH bei einfachen angeborenen Herzfehlern erfolgt gelegentlich durch Herzkatheter (54%) oder ausschließlich durch eine Echokardiographie (32%) darin stimmen die drei Behandlungsorte überein. Die Anwendung von Medikamenten wurde nicht abgefragt.

PH bei einfachen angeborenen Herzfehlern	Alleinig Echo	gelegentlich HK	Immer HK	Gesamt	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Praxis	9	19	1	29		27%
Klinik ohne PH-Ambulanz	24	28	7	59		56%
Klinik mit PH-Ambulanz	1	10	7	18		17%
Gesamt	34	57	15	n=106	80%	100%
Prozent	32%	54%	14%	100%		
Unbeantwortet				26	20%	
Gesamt kumuliert	26%	43%	11%	N=132	100%	

Tabelle 20: Diagnostik der PH bei einfachen angeborenen Herzfehlern, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung

Die grafische Darstellung zeigt, dass in allen Versorgungseinrichtungen bei PH mit Herzfehler gelegentlich eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung erfolgt. In Kliniken ohne Spezialisierung und in Praxen ist aber auch das Ergebnis der Echokardiographie ein häufiges Diagnosekriterium, Kliniken mit Spezialambulanz diagnostizieren meist im HK.

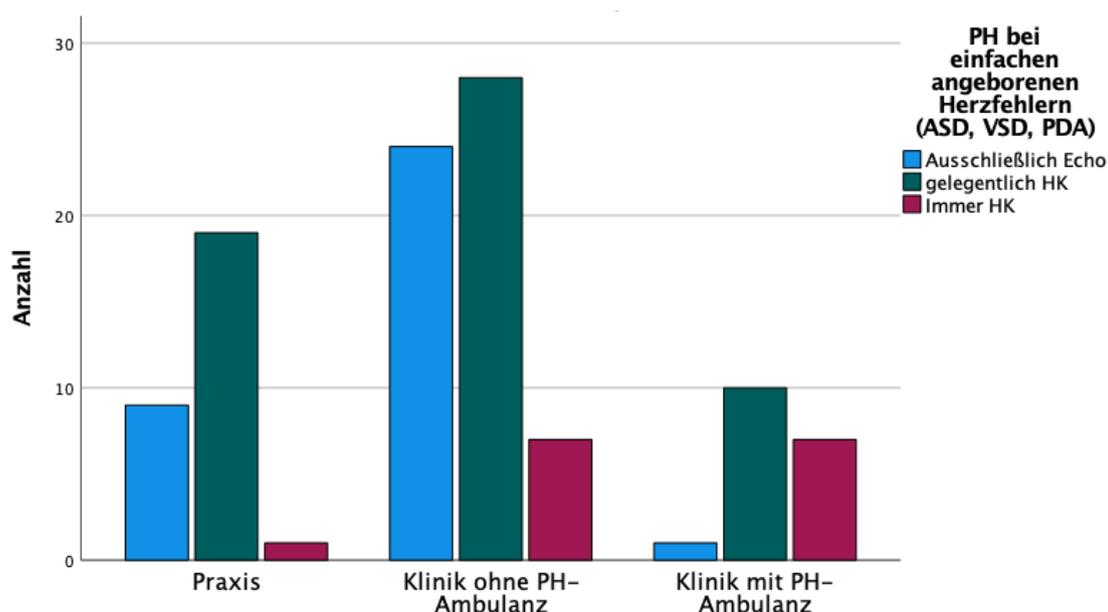


Diagramm 4: Diagnostik der PH bei einfachen angeborenen Herzfehlern, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung), grafische Darstellung

Eisenmenger-Syndrom

Die Evaluation der PH bei Eisenmenger-Syndrom erfolgt durch Herzkatheter in 57% oder gelegentlich durch Herzkatheter in 29%, darin stimmen die drei Behandlungsorte überein. Die Anwendung von Medikamenten wurde nicht abgefragt.

PH bei typischem Eisenmenger-Syndrom	Alleinig Echo	Gelegentlich HK	Immer HK	Gesamt	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Praxis	2	12	14	28		27%
Klinik ohne PH-Ambulanz	11	12	35	58		56%
Klinik mit PH-Ambulanz	2	6	10	18		17%
Gesamt	15	30	59	n=104	79%	100%
Prozent	14%	29%	57%	100%		
Unbeantwortet				28	21%	
Gesamt kumuliert	11%	23%	45%	N=132	100%	

Tabelle 21: Diagnostik der PH bei Eisenmenger-Syndrom, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung

Die grafische Darstellung zeigt, dass in allen Versorgungseinrichtungen bei Eisenmenger-Syndrom sehr häufig eine Herzkatheteruntersuchung erfolgt.

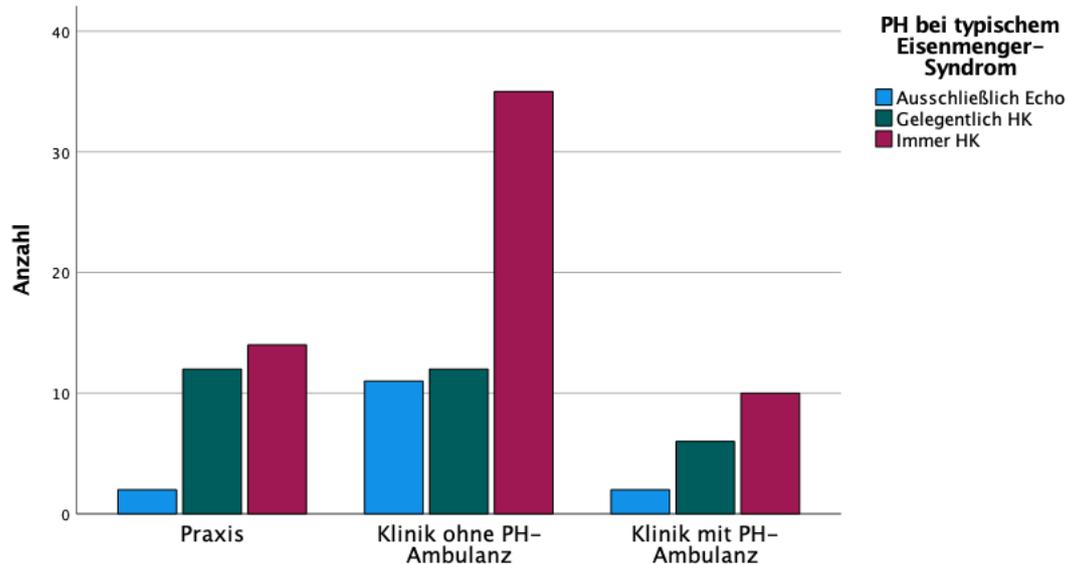


Diagramm 5: Diagnostik der PH bei Eisenmenger-Syndrom, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung

Säuglinge mit residueller PH in der Echokardiographie < 1 Jahr

Die Diagnostik der PH bei residueller PH peri- oder postoperativ erfolgt durch Echokardiographie (51%) oder gelegentlich durch Herzkatheter (40%). Praxen und Kliniken ohne Spezialambulanz greifen eher auf die Echokardiographie zurück, während Spezialambulanzen eine Herzkatheteruntersuchung durchführen. Die Anwendung von Medikamenten wurde nicht abgefragt.

Bei Säuglingen peri- bzw. postoperativ mit residueller PH im ECHO < 1 Jahr postop.	Alleinig Echo	Gelegentlich HK	Immer HK	Gesamt	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Praxis	21	7	0	28		27%
Klinik ohne PH-Ambulanz	27	25	7	59		56%
Klinik mit PH-Ambulanz	6	10	2	18		17%
Gesamt	54	42	9	n=105	79%	100%
Prozent	51%	40%	9%	100%		
Unbeantwortet				27	21%	
Gesamt kumuliert	41%	31%	7%	N=132	100%	

Tabelle 22: Diagnostik der PH < 1 Jahr peri- oder postoperativ, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung

Die grafische Darstellung zeigt, dass in allen Versorgungseinrichtungen als Standarddiagnostik bei residueller PH < 1 Jahr die Echokardiographie die meistangewandte Diagnostik ist. Eine Herzkatheteruntersuchung wird aber fast ebenso häufig durchgeführt.

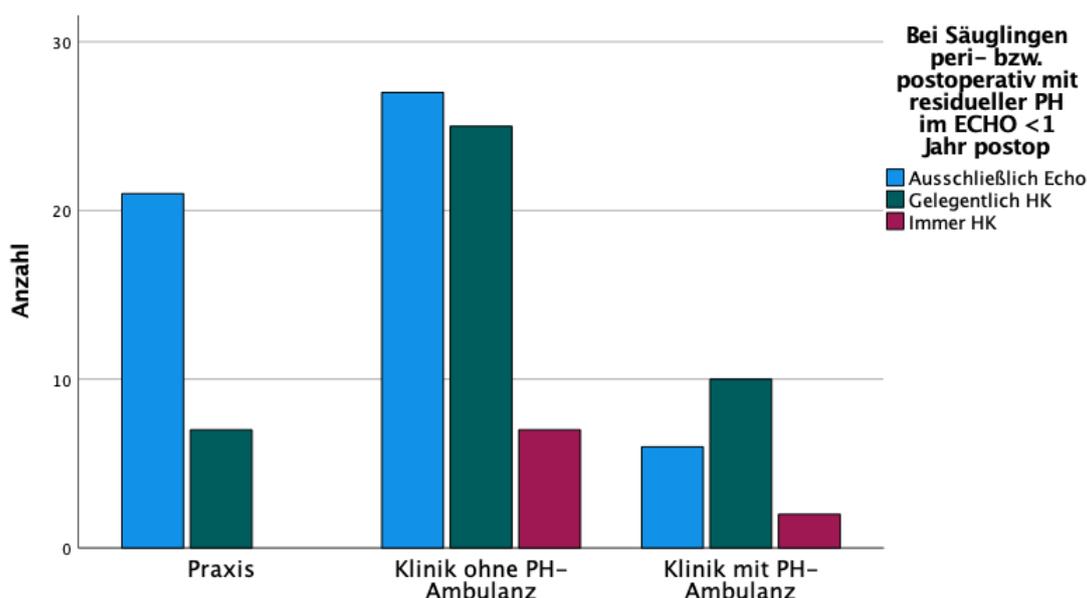


Diagramm 6: Diagnostik der PH < 1 Jahr peri- oder postoperativ, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung

Chronisch persistierende postoperative PH >1 Jahr

Die Diagnostik der persistierenden PH >1 Jahr erfolgt immer durch Herzkatheter (51%) oder gelegentlich durch Herzkatheter (39%). Der HK wird meist in den Kliniken durchgeführt wohingegen die Praxen die Echokardiographie bevorzugen. Am meisten wird Sildenafil zur Behandlung eingesetzt (61-mal), darauf folgen Bosentan (32-mal), Macitentan (20-mal) und Amlodipin (10-mal).

Bei Kindern mit chronisch (> 1 Jahr) persistierender postoperativer PH	Alleinig Echo	Gelegentlich HK	Immer HK	Gesamt	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Praxis	0	18	10	28		27%
Klinik ohne PH-Ambulanz	9	20	29	58		56%
Klinik mit PH-Ambulanz	1	3	14	18		17%
Gesamt	10	41	53	n=104	79%	100%
Prozent	10%	39%	51%	100%		
Unbeantwortet				28	21%	
Gesamt kumuliert	8%	31%	40%	N=132	100%	

Tabelle 23: Diagnostik der chronischen PH, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung

Die grafische Darstellung zeigt, dass in allen Versorgungseinrichtungen bei PH < 1 Jahr als Standarddiagnostik eine Herzkatheteruntersuchung erfolgt.

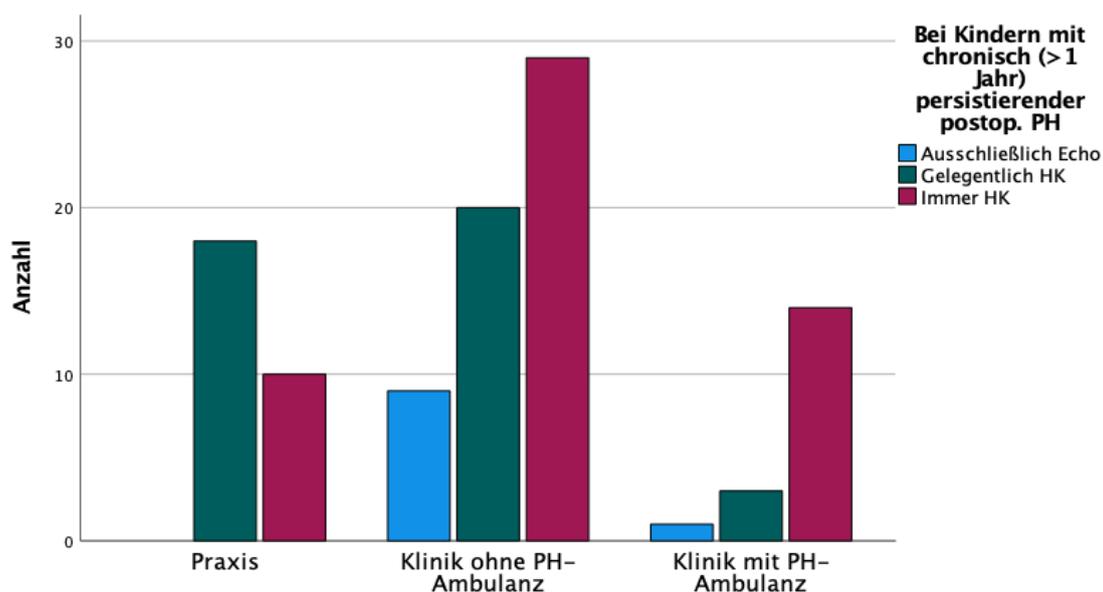


Diagramm 7: Diagnostik der chronischen PH, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung

Haben Sie in den letzten 2 Jahren Kinder mit persistierender PH > 1 Jahr nach chirurgischer Korrektur behandelt?	Häufigkeit	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Nein	51	39%	44%
Ja	62	47%	54%
Gesamt	n=113	86%	100%
Unbeantwortet	19	14%	
Gesamt kumuliert	N=132	100%	

Tabelle 24: Behandlungshäufigkeit der chronischen PH

Bei chronischer PH werden in 178 Fällen Medikamente gegeben. Das am häufigsten Angewandte Medikament ist Sildenafil mit 61 Anwendungen (34%). An zweiter Stelle steht Bosentan (32 Gaben (18%). Macitentan wurde 20-mal gegeben (11%).

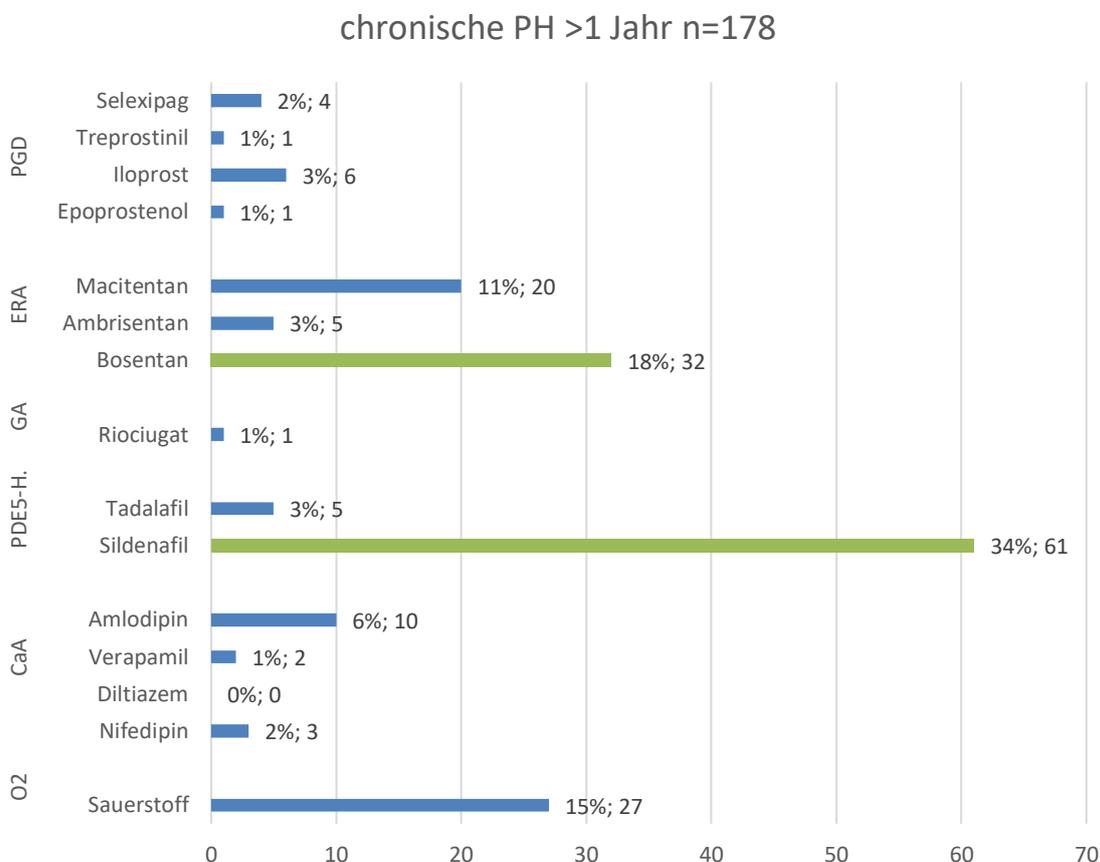


Diagramm 8: Medikamentengabe bei chronischer PH in Prozent und absoluter Anzahl, Grün: Substanzen mit Zulassung

Kinder mit Trisomie ohne Herzfehler mit PH

Die Diagnostik der PH bei Kindern mit Trisomie 21 ohne Herzfehler erfolgt gelegentlich durch Herzkatheter (46%) oder immer durch HK (36%). Immer einen HK führen vermehrt die Kliniken mit Spezialambulanz durch. Die Anwendung von Medikamenten wurde nicht abgefragt.

PH bei Kindern mit Trisomie 21 ohne Herzfehler	Alleinig Echo	Gelegentlich HK	Immer HK	Gesamt	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Praxis	3	15	9	27		26%
Klinik ohne PH-Ambulanz	15	24	19	58		56%
Klinik mit PH-Ambulanz	1	8	9	18		18%
Gesamt	19	47	37	n=103	78%	100%
Prozent	18%	46%	36%	100%		
Unbeantwortet				29	22%	
Gesamt kumuliert	14%	36%	28%	N=132	100%	

Tabelle 25: Diagnostik der PH bei Trisomie 21, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung

Die grafische Darstellung zeigt, dass in allen Versorgungseinrichtungen bei Trisomie 21 gelegentlich oder immer eine Herzkatheteruntersuchung erfolgt. Auch eine Echokardiographie wird als diagnostische Maßnahmen genutzt.

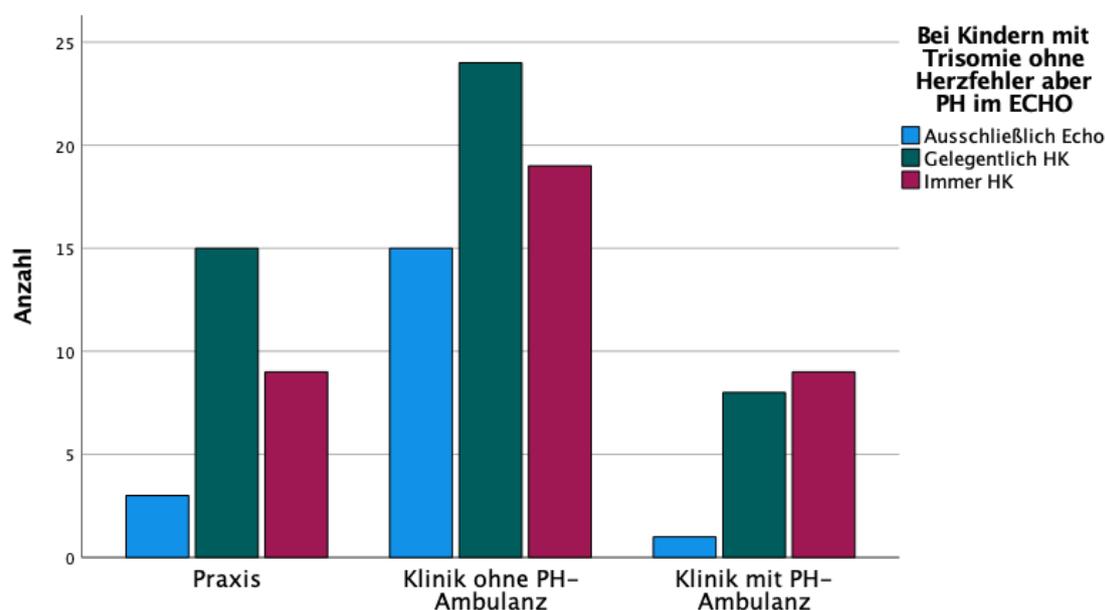


Diagramm 9: Diagnostik der PH bei Trisomie 21, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung

PH bei bronchopulmonaler Dysplasie (BPD)

Die Diagnostik der PH bei bronchopulmonaler Dysplasie erfolgt gelegentlich durch Herzkatheter (49%) oder durch Echokardiographie (44%). Der HK wird von allen drei Orten durchgeführt wohingegen die Praxen und Kliniken auch mehr eine Echokardiographie angegeben haben. Am meisten wird Sildenafil zur Behandlung eingesetzt (74-mal), darauf folgen Bosentan (33-mal), Amlodipin (12-mal) und Iloprost (12-mal).

PH bei BPD	Alleinig Echo	Gelegentlich HK	Immer HK	Gesamt	Kumulierte Prozenze	Gültige Prozenze
Praxis	14	14	1	29	22%	27%
Klinik ohne PH-Ambulanz	28	28	3	59	45%	56%
Klinik mit PH-Ambulanz	5	10	3	18	13%	17%
Gesamt	47	52	7	n=106	80%	100%
Prozent	44%	49%	7%	100%		
Unbeantwortet				26	20%	
Gesamt kumuliert	36%	39%	5%	N=132	100%	

Tabelle 26: Diagnostik der PH bei BPD

Wie man an der grafischen Darstellung sehen kann, hat bei BPD die Echokardiographie den gleichen diagnostischen Stellenwert wie eine Herzkatheteruntersuchung. Distinktiv sind sich alle Versorgungseinrichtungen einig. An Spezialzentren wird etwas mehr der HK eingesetzt.

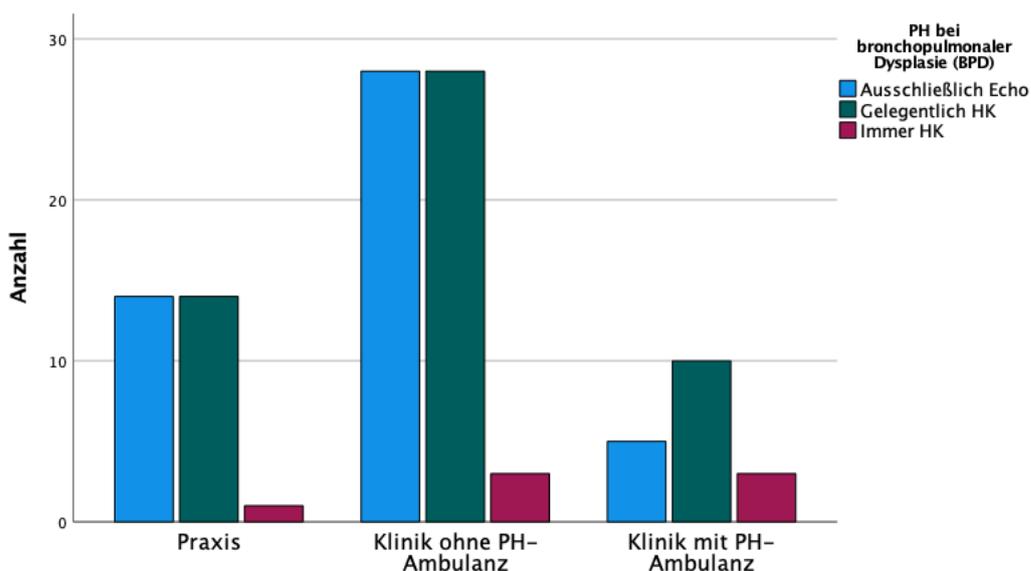


Diagramm 10: Diagnostik der PH bei BPD nach Versorgungseinrichtung (3 Gruppen), grafische Darstellung

Haben Sie in den letzten 2 Jahren Kinder mit PH aufgrund einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) behandelt?	Häufigkeit	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Nein	37	28%	32%
Ja	78	59%	68%
Gesamt	n=115	87%	100%
Unbeantwortet	17	13%	
Gesamt kumuliert	N=132	100%	

Table 27: Behandlungshäufigkeit der PH bei BPD

Bei BPD ist das am häufigsten gegebene Medikament Sildenafil mit 74 Anwendungen (34%) gefolgt von Bosentan 33-mal (25%). Hier wird in 6% der Fälle auch Iloprost eingesetzt (12-mal)

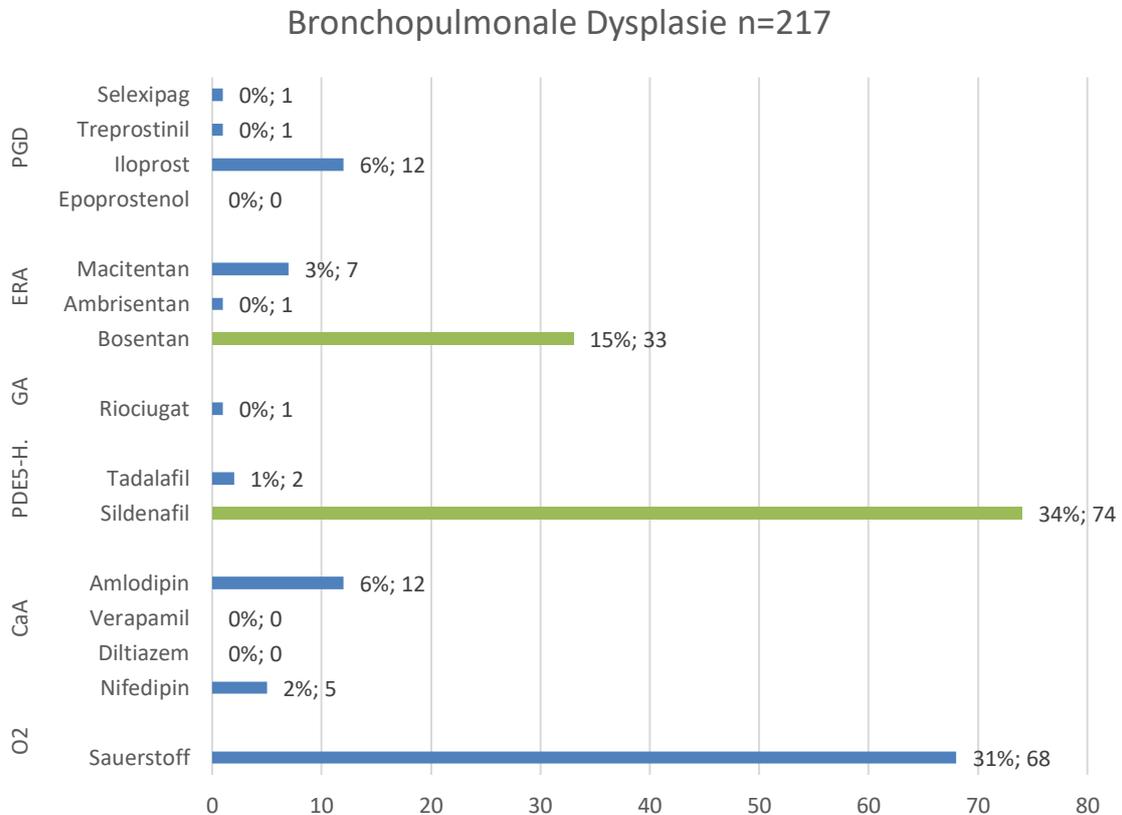


Diagramm 11: Medikamentengabe bei PH bei BPD, Grün: Substanzen mit Zulassung

PH bei dysplastischen/hypoplastischen Pulmonalgefäßen (z.B. nach MAPCA/Unifokalisation)

Die Diagnostik der PH bei dys- /hypoplastischen Lungengefäßen erfolgt immer durch Herzkatheter (71%) oder gelegentlich durch Herzkatheter (23%). Darin sind sich die Behandlungsorte einig. Am meisten wird Sildenafil zur Behandlung eingesetzt (50-mal), darauf folgen Bosentan (25-mal), Macitentan (11-mal) und Amlodipin (8-mal).

PH bei dysplastischen Pulmonalgefäßen (z.B. nach MAPCA)	Alleinig Echo	Gelegentlich HK	Immer HK	Gesamt	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Praxis	0	9	20	29	22%	28%
Klinik ohne PH-Ambulanz	6	11	41	58	44%	55%
Klinik mit PH-Ambulanz	0	4	14	18	14%	17%
Gesamt	6	24	75	n=105	79%	100%
Prozent	6%	23%	71%	100%		
Unbeantwortet				17	21%	
Gesamt kumuliert	5%	18%	57%	n=132	100%	

Tabelle 28: Diagnostik der PH bei dysplastischen Lungengefäßen, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung

Die grafische Darstellung zeigt, dass in allen Versorgungseinrichtungen bei dysplastischen Lungengefäßen als Standarddiagnostik eine Herzkatheteruntersuchung erfolgt

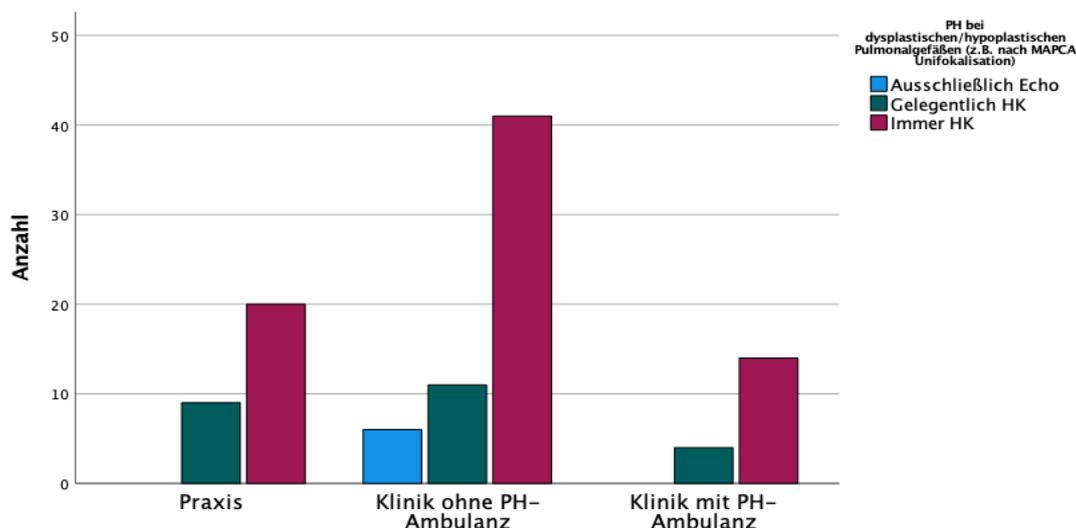


Diagramm 12: Diagnostik der PH bei dysplastischen Lungengefäßen, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung

Haben Sie in den letzten 2 Jahren Kinder mit PH aufgrund hypoplastischer Lungengefäße wie z.B. bei Fallot, Pulmonalatresie, MAPCAS behandelt?	Häufigkeit	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Nein	52	39%	45%
Ja	62	47%	54%
Gesamt	n=114	86%	100%
Unbeantwortet	18	14%	
Gesamt kumuliert	N=132	100%	

Tabelle 29: Behandlungshäufigkeit der PH bei dysplastischen Lungengefäßen

Bei dysplastischen Lungengefäßen wurde in 50 Fällen Sildenafil (34%) und in 25 Fällen Bosentan (17%) eingesetzt. 11-mal wurde Macitentan eingesetzt (7%).

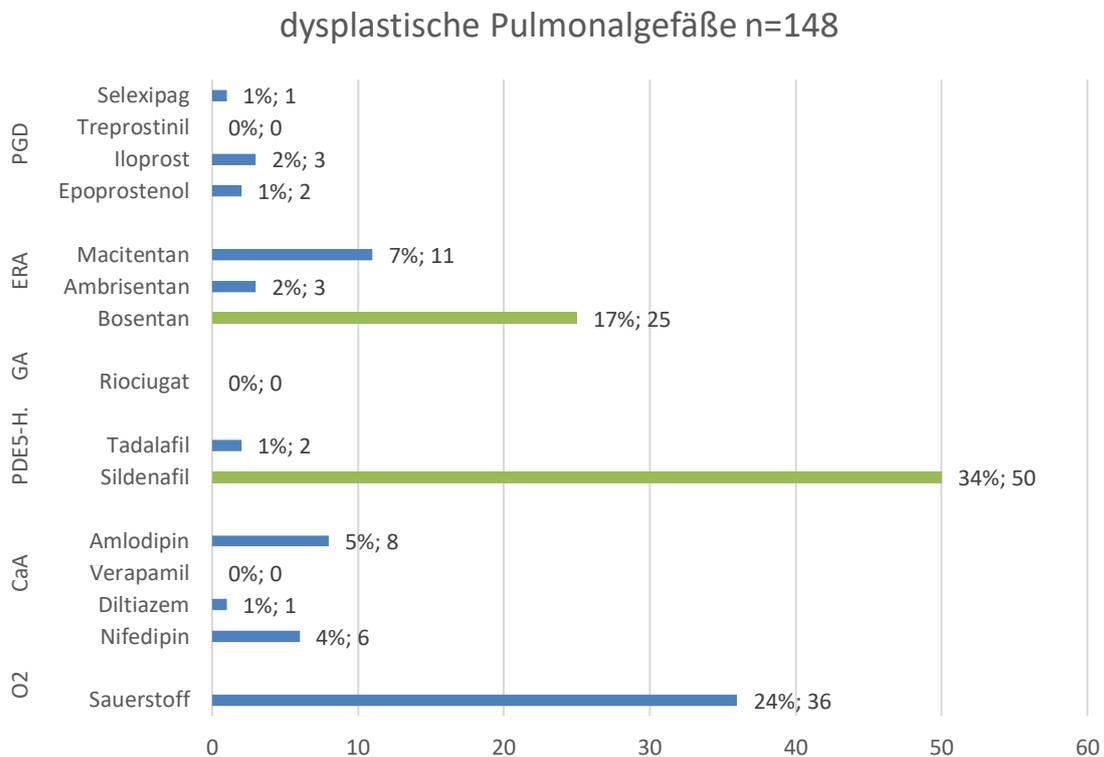


Diagramm 13: Medikamentengabe bei dysplastischen Lungengefäßen, Grün: Substanzen mit Zulassung

Kinder mit schlecht laufender Fontan-Zirkulation

Die Diagnostik der PH bei Failing Fontan erfolgt immer durch Herzkatheter (75%) oder gelegentlich durch Herzkatheter (22%). Darüber herrscht Einigkeit bei den Behandlungsorten. Am meisten wird Sildenafil zur Behandlung eingesetzt (58-mal), darauf folgen Bosentan (35-mal), Macitentan (19-mal) und Amlodipin (10-mal).

Kinder mit Failing Fontan	Alleinig Echo	Gelegentlich HK	Immer HK	Gesamt	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Praxis	0	7	23	30		29%
Klinik ohne PH-Ambulanz	3	12	41	56		54%
Klinik mit PH-Ambulanz	0	4	14	18		17%
Gesamt	3	23	78	n=104	79%	100%
Prozent	3%	22%	75%	100%		
Unbeantwortet				28	21%	
Gesamt kumuliert	2%	18%	59%	N=132	100%	

Tabelle 30: Diagnostik der PH bei schlecht laufendem Fontan, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung

Die grafische Darstellung zeigt, dass in allen Versorgungseinrichtungen bei Failing Fontan als Standarddiagnostik eine Herzkatheteruntersuchung erfolgt.

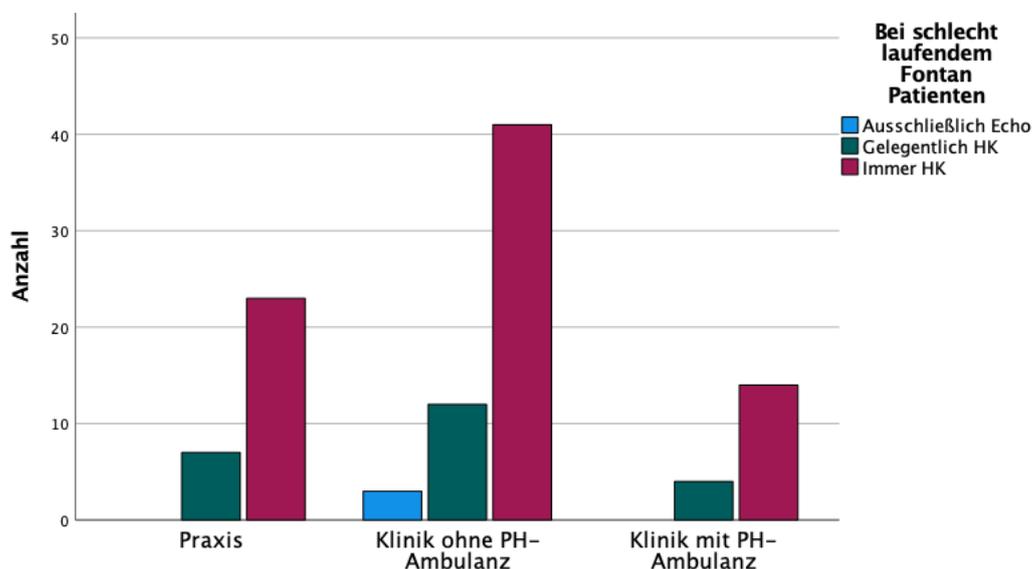


Diagramm 14: Diagnostik der PH bei schlecht laufendem Fontan, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung

Haben Sie in den letzten 2 Jahren Kinder mit PH aufgrund (kompromittierter) Fontanzirkulation behandelt?	Häufigkeit	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Nein	55	42%	48%
Ja	59	45%	51%
Gesamt	n=115	87%	100%
Unbeantwortet	17	13%	
Gesamt kumuliert	N=132	100%	

Tabelle 31: Behandlungshäufigkeit der PH bei schlecht laufendem Fontan

Bei Failing Fontan findet Sildenafil 58-mal Anwendung (36%), Bosentan 35-mal (22%) und Macitentan 19-mal (12%). Amlodipin stellte in 10 Fällen (6%) eine Therapiemöglichkeit dar. Auch Iloprost wurde 7-mal (4%) angewandt.

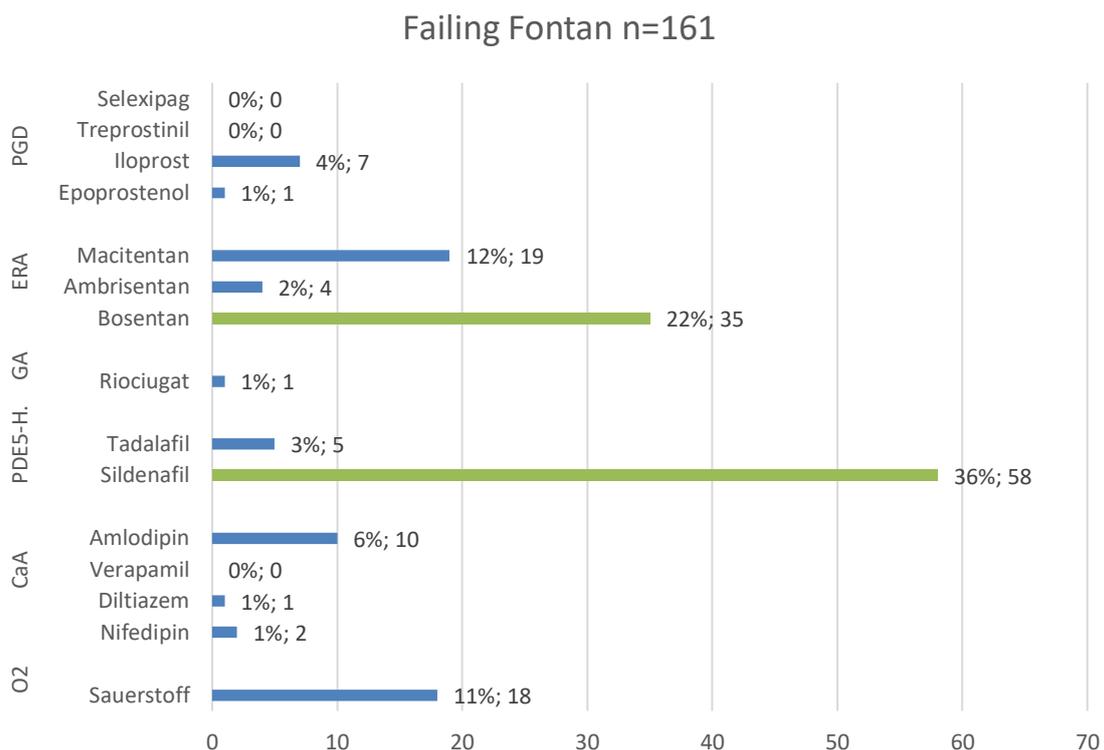


Diagramm 15: Medikamentengabe bei schlecht laufendem Fontan, Grün: Substanzen mit Zulassung

PH nach operierter Zwerchfellhernie

Die Diagnostik der PH nach operierter Zwerchfellhernie erfolgt an allen Orten gelegentlich durch Herzkatheter (51%) oder durch Echokardiographie (25%). Am meisten wird Sildenafil zur Behandlung eingesetzt (41-mal), darauf folgen Bosentan (14-mal) und Macitentan (10-mal).

PH nach operierter Zwerchfellhernie	Alleinig Echo	Gelegentlich HK	Immer HK	Gesamt	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Praxis	7	20	2	29	22%	28%
Klinik ohne PH-Ambulanz	17	31	7	55	42%	54%
Klinik mit PH-Ambulanz	2	11	5	18	14%	18%
Gesamt	26	62	14	n=102	77%	100%
Prozent	25%	51%	14%	100%		
Unbeantwortet				30	23%	
Gesamt kumuliert	20%	47%	11%	N=132	100%	

Tabelle 32: Diagnostik der PH nach operierter Zwerchfellhernie, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung

Die Diagnostik bei Zwerchfellhernie erfolgt in allen Einrichtungen gelegentlich durch HK oder Echokardiographie.

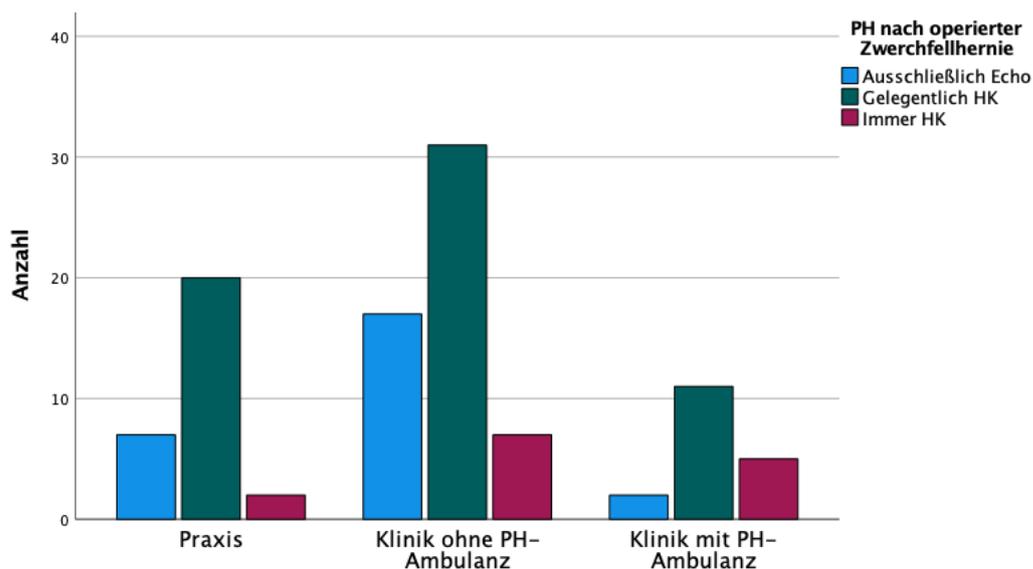


Diagramm 16: Diagnostik der PH nach operierter Zwerchfellhernie, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung

Haben Sie in den letzten 2 Jahren Kinder mit PH nach operativer Korrektur einer Zwerchfellhernie behandelt?	Häufigkeit	Kumulierte Prozente	Gültige Prozent
Nein	69	60%	61%
Ja	44	38%	38%
Gesamt	113	98%	100%
Unbeantwortet	2	1%	
Gesamt kumuliert	115	100%	

Table 33: Behandlungshäufigkeit der PH nach operierter Zwerchfellhernie

Am häufigsten eingesetzt wurde bei einer PH nach Zwerchfellhernie Sildenafil (41-mal, 37%). Fast die gleiche Anwendungshäufigkeit haben Bosentan (14-mal, 13%) und Macitentan (10-mal, 9%). Amlodipin und Iloprost wurden selten gegeben.

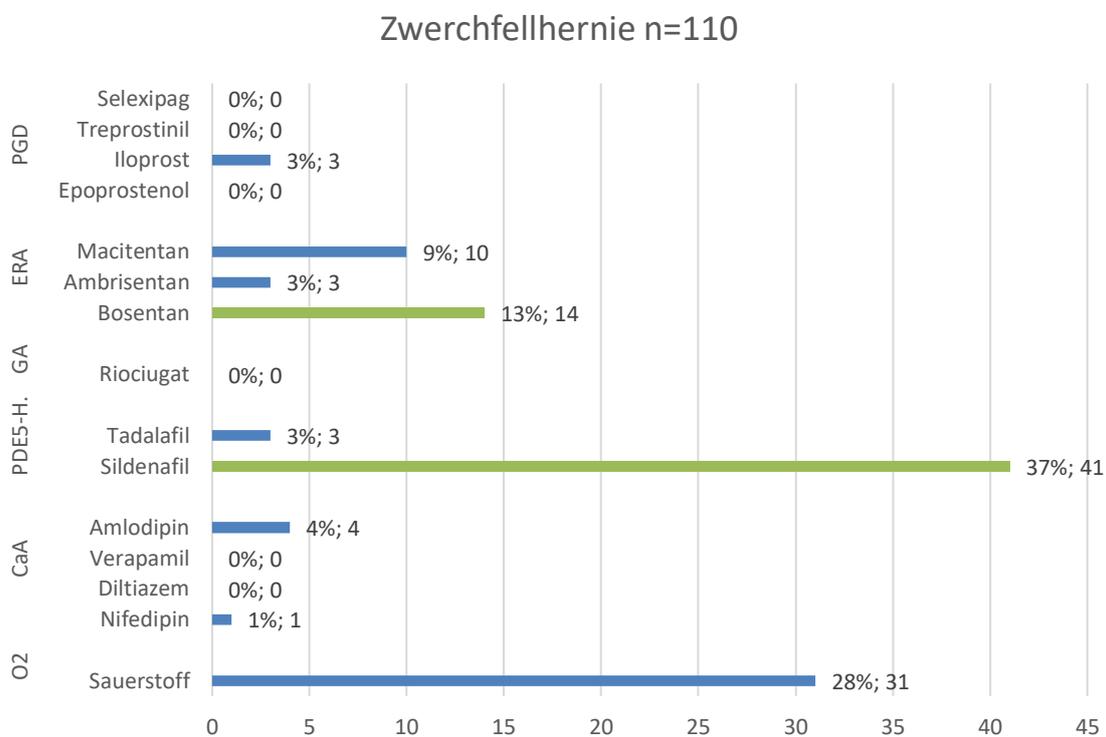


Diagramm 17: Medikamentengabe bei PH nach operierter Zwerchfellhernie, Grün: Substanzen mit Zulassung

PH bei chronisch interstitieller Lungenerkrankung (CHILD)

Die Diagnostik der PH bei interstitiellen Lungenerkrankungen erfolgt an allen Orten gelegentlich durch Herzkatheter (57%) oder durch Echokardiographie (25%). Am meisten wird Sildenafil zur Behandlung eingesetzt (22-mal), darauf folgen Bosentan (11-mal), Macitentan (5-mal) und Iloprost (5-mal).

PH bei chronisch interstitieller Lungenerkrankung	Alleinig Echo	Gelegentlich HK	Immer HK	Gesamt	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Praxis	8	18	3	29		29%
Klinik ohne PH-Ambulanz	15	28	11	54		53%
Klinik mit PH-Ambulanz	2	12	4	18		18%
Gesamt	25	58	18	n=101	77%	100%
Prozent	25%	57%	18%	100%		
Unbeantwortet				31	23%	
Gesamt kumuliert	19%	44%	14%	N=132	100%	

Tabelle 34: Diagnostik der PH bei CHILD, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung

Bei CHILD wurde gelegentlich eine Herzkatheteruntersuchung bevorzugt. Als zweite Möglichkeit wurde die Echokardiographie genannt und nur selten wurde immer ein KH durchgeführt.

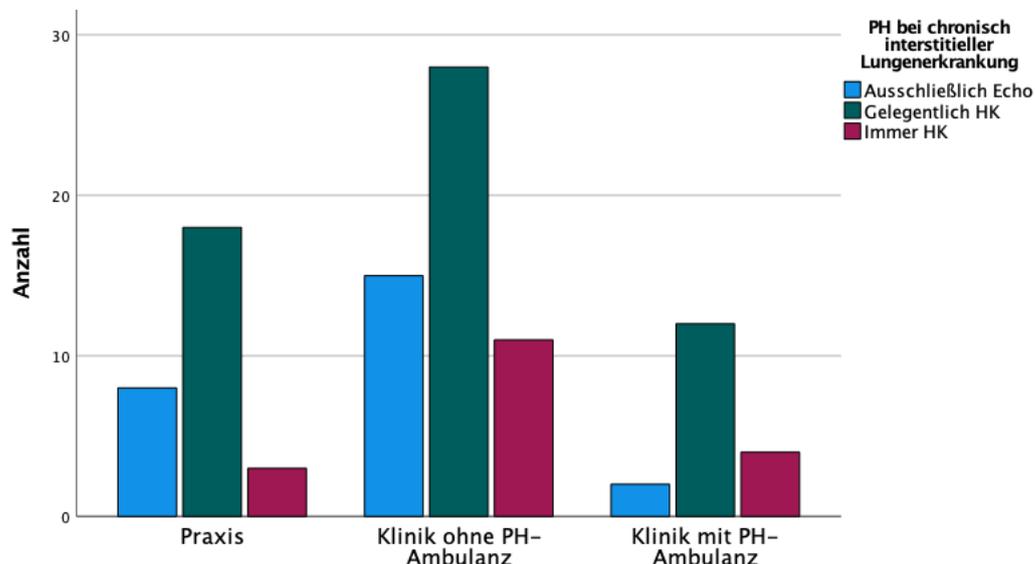


Diagramm 18: Diagnostik der PH bei CHILD, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung

Haben Sie in den letzten 2 Jahren Kinder mit PH bei CHILD behandelt?	Häufigkeit	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Nein	89	67%	79%
Ja	24	18%	21%
Gesamt	n=113	85%	100%
Unbeantwortet	19	15%	
Gesamt kumuliert	N=132	100%	

Tabelle 35: Behandlungshäufigkeit der PH bei CHILD

Auch bei CHILD ist das meistverwendete Medikament Sildenafil (22-mal, 29%) gefolgt von Bosentan (11-mal, 14%). Macitentan und Iloprost kamen 5-mal zur Anwendung (7%).

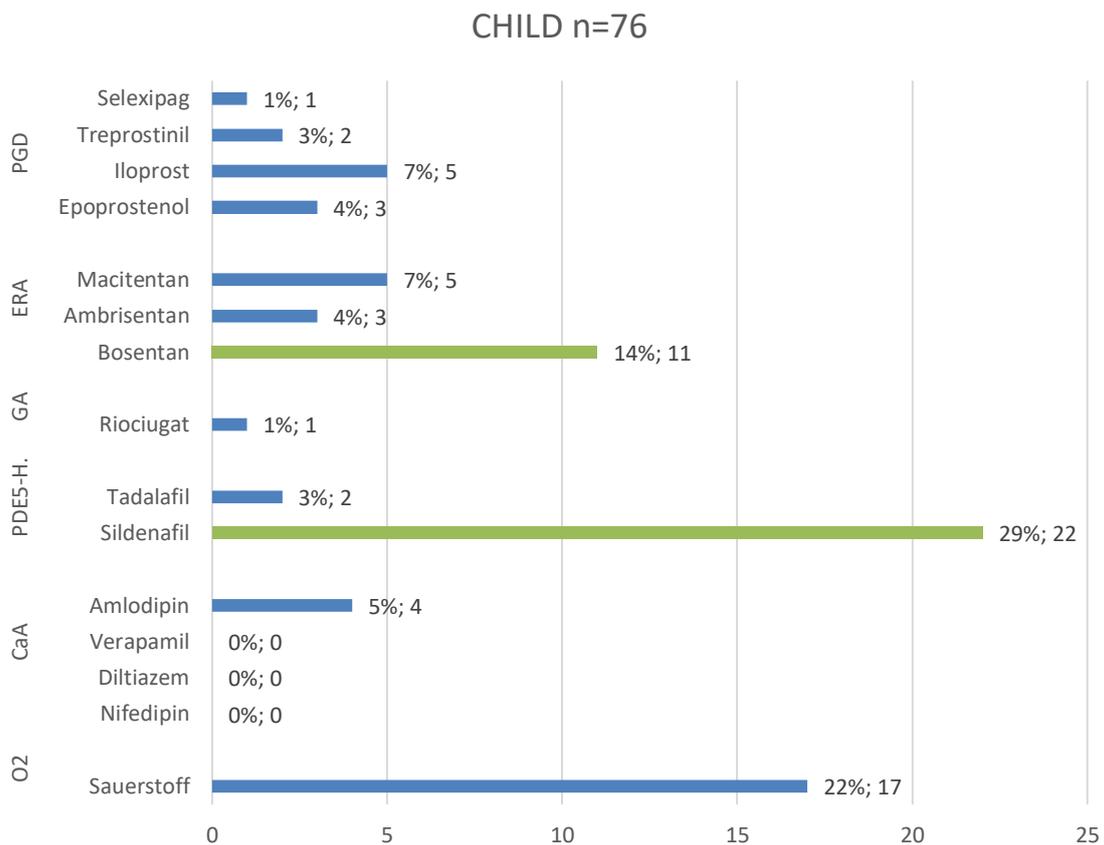


Diagramm 19: Medikamentengabe bei PH bei CHILD, Grün: Medikamente mit Zulassung

PH bei Mukoviszidose

Die Diagnostik der PH bei Mukoviszidose erfolgt durch Echokardiographie (48%) oder gelegentlich durch Herzkatheter (45%). Die Echokardiographie wird vermehrt in den Praxen eingesetzt, der HK in den Kliniken. Am meisten wird Sildenafil (6-mal) oder Macitentan (2-mal) zur Behandlung eingesetzt.

PH bei Mukoviszidose	Alleinig Echo	Gelegentlich HK	Immer HK	Gesamt	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Praxis	20	7	1	28	21%	30%
Klinik ohne PH-Ambulanz	20	26	2	48	36%	52%
Klinik mit PH-Ambulanz	5	9	3	17	13%	18%
Gesamt	45	42	6	n=93	70%	100%
Prozent	48%	45%	7%	100%		
Unbeantwortet				39	30%	
Gesamt kumuliert	34%	32%	5%	N=132	100%	

Tabelle 36: Diagnostik der PH bei Mukoviszidose, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung

Bei Mukoviszidose wird gelegentlich durch HK und auch sehr oft ausschließlich mit Echokardiographie diagnostiziert.

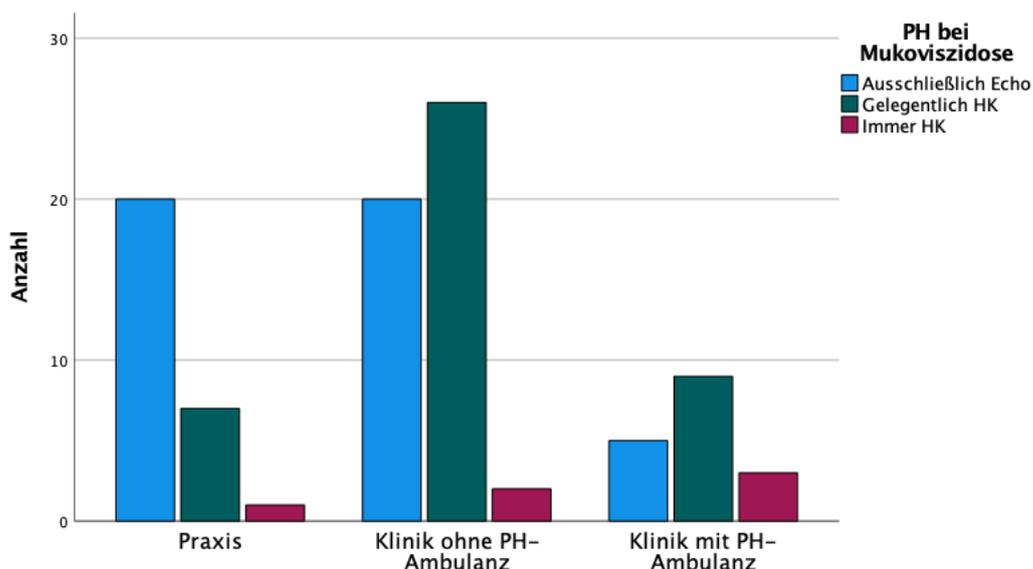


Diagramm 20: Diagnostik der PH bei Mukoviszidose, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung

Haben Sie in den letzten 2 Jahren Kinder mit PH bei CF (Mukoviszidose) behandelt?	Häufigkeit	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Nein	103	78%	91%
Ja	10	8%	9%
Gesamt	n=113	86%	100%
Unbeantwortet	19	14%	
Gesamt	N=132	100%	

Tabelle 37: Behandlungshäufigkeit der PH bei Mukoviszidose

Bei Mukoviszidose findet fast ausschließlich Sildenafil Anwendung (6-mal, 38%). Insgesamt werden hier wenige PH-Medikamente gegeben.

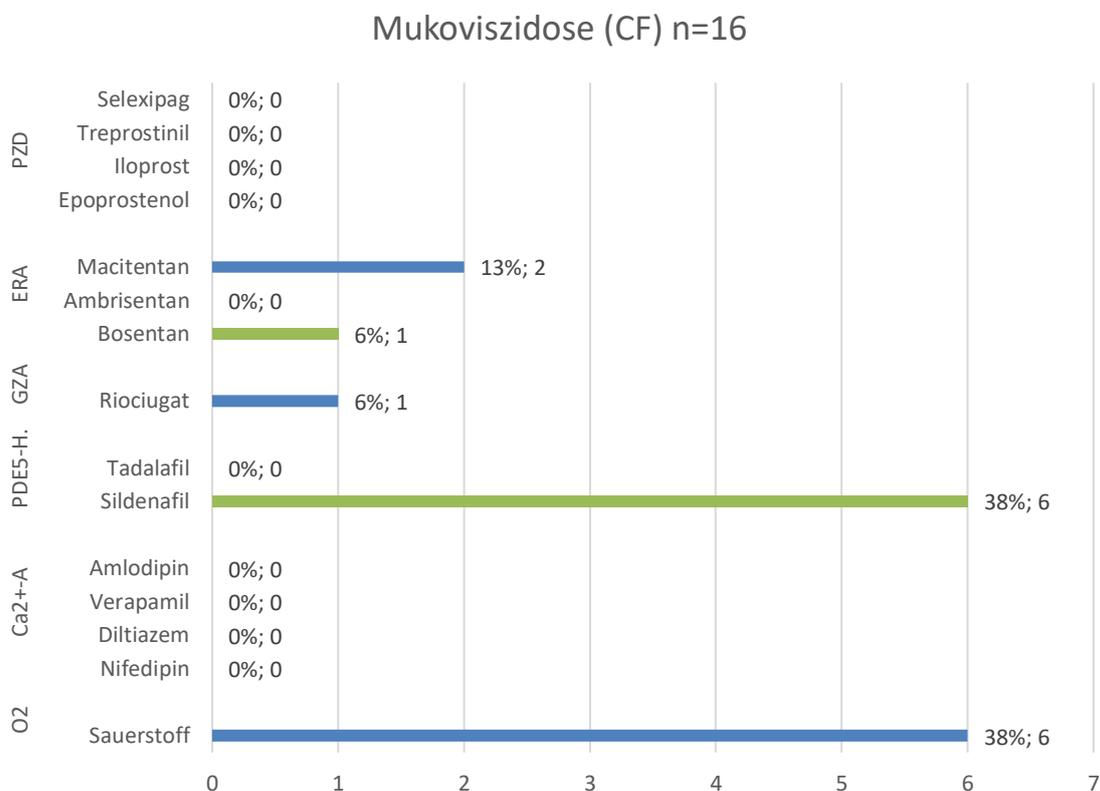


Diagramm 21: Medikamentengabe bei PH bei Mukoviszidose, Grün: Substanzen mit Zulassung

PH bei chronisch beatmeten Kindern oder schweren Thoraxdeformitäten

Die Diagnostik der PH bei schweren Thoraxdeformitäten oder chronisch beatmeten Kindern erfolgt an allen Orten gelegentlich durch Herzkatheter (58%) oder durch Echokardiographie (34%). Am meisten wird Sildenafil zur Behandlung eingesetzt (22-mal), darauf folgen Bosentan (9-mal).

PH bei chronisch beatmeten Kindern oder Thoraxdeformitäten	Alleinig Echo	Gelegentlich HK	Immer HK	Gesamt	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Praxis	10	15	2	27	20%	28%
Klinik ohne PH-Ambulanz	19	27	5	51	39%	53%
Klinik mit PH-Ambulanz	3	14	1	18	14%	19%
Gesamt	32	56	8	n=96	73%	100%
Prozent	34%	58%	8%	100%		
Unbeantwortet				36	27%	
Gesamt kumuliert	24%	43%	6%	N=132	100%	

Tabelle 38: Diagnostik der PH bei chronisch beatmeten Kindern oder schweren Thoraxdeformitäten, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung

Patientin, die chronisch beatmet sind oder schwere Thoraxdeformitäten haben, werden gelegentlich mit HK diagnostiziert oder ausschließlich durch Echokardiographie. Immer einen HK bekommen nur wenige.

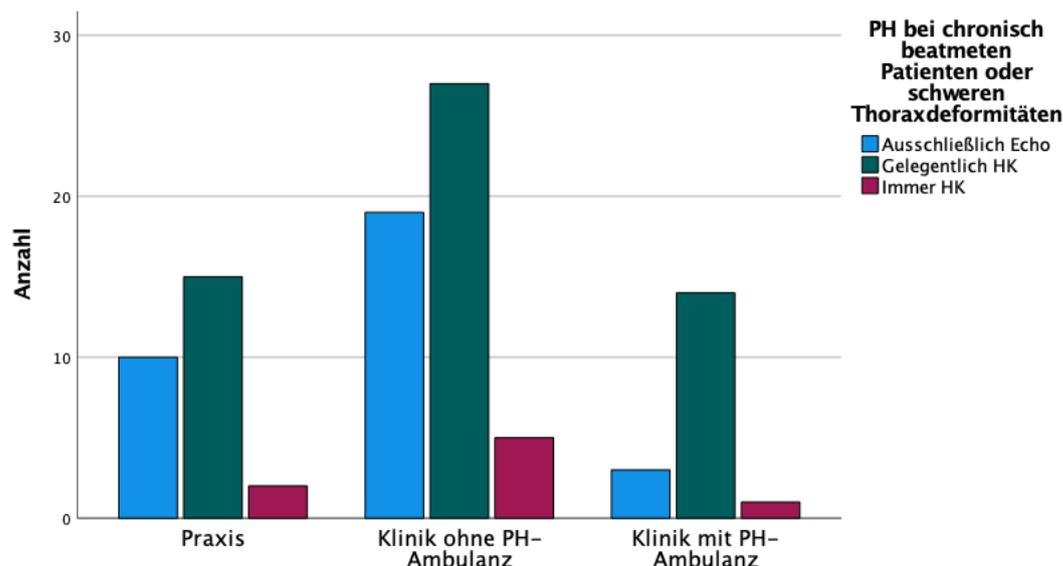


Diagramm 22: Diagnostik der PH bei chronisch beatmeten Patienten oder schweren Thoraxdeformitäten, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung

Haben Sie in den letzten 2 Jahren ein Kind behandelt, das eine PH aufgrund einer schweren Thoraxdeformität hatte (z.B. Skoliose) oder chronisch (heim-) beatmet wurde (z.B. Tracheostoma bei Zerebralparese)	Häufigkeit	Kumulierte Prozenzte	Gültige Prozenzte
Nein	85	64%	74%
Ja	28	22%	24%
Gesamt	n=113	86%	100%
Unbeantwortet	19	14%	
Gesamt kumuliert	N=132	100%	

Tabelle 39: Behandlungshäufigkeit der PH bei Thoraxdeformitäten

Kinder mit PH bei Thoraxdeformitäten oder chronisch beatmete Kinder bekommen in 22 Fällen Sildenafil (34%) und 9-mal Bosentan (14%).

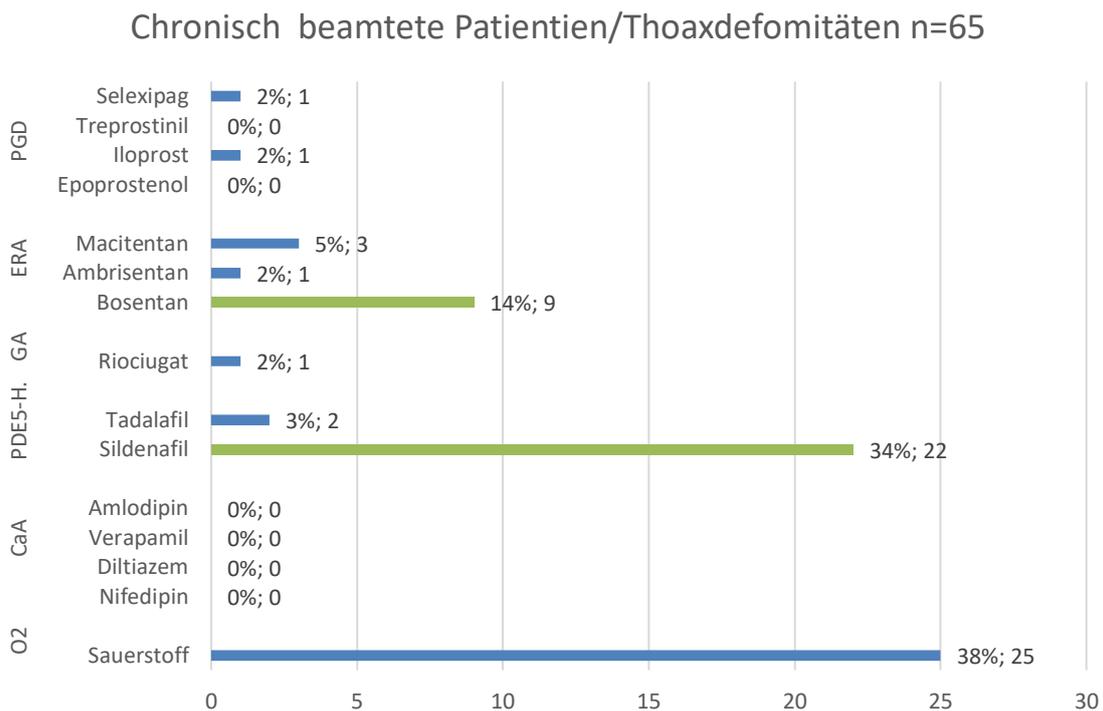


Diagramm 23: Medikamentengabe bei PH bei chronisch beatmeten Patientien oder schweren Thoraxdeformitäten, Grün: Substanzen mit Zulassung

PH bei anderen chronischen pulmonalen Erkrankungen

Die Diagnostik der PH bei anderen chronischen Lungenerkrankungen erfolgt an allen Orten gelegentlich durch Herzkatheter (73%). Die Medikamentengabe wurde nicht abgefragt.

PH bei anderen chronischen pulmonalen Erkrankungen	Alleinig Echo	Gelegentlich HK	Immer HK	Gesamt	Kumulierte Prozente	Gültige Prozente
Praxis	4	22	2	28	21%	29%
Klinik ohne PH-Ambulanz	12	34	4	50	38%	52%
Klinik mit PH-Ambulanz	1	14	3	18	14%	19%
Gesamt	17	70	9	n=96	73%	100%
Prozent	18%	73%	9%	100%		
Unbeantwortet				36	27%	
Gesamt kumuliert	13%	53%	7%	N=132	100%	

Tabelle 40: Diagnostik der PH bei anderen chronischen pulmonalen Erkrankungen, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung

Bei anderen chronischen pulmonalen Erkrankungen wird diagnostisch gelegentlich eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Ausschließlich Echokardiographie machen wenige.

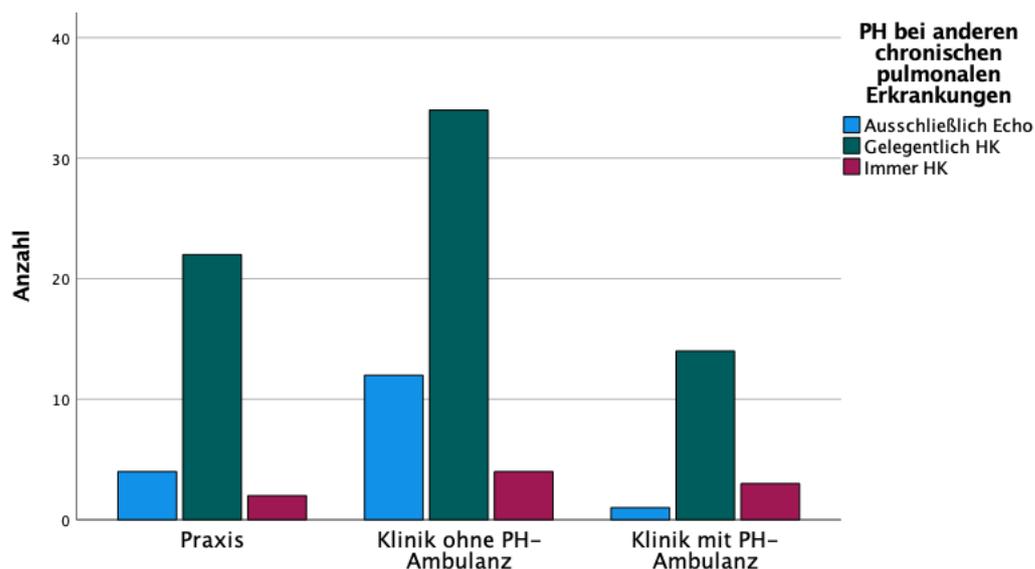


Diagramm 24: Diagnostik der PH bei anderen chronischen pulmonalen Erkrankungen, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung

5.3.5. Vergleich der Stoffklassen

Sauerstoff findet Anwendung bei allen genannten Erkrankungen, am häufigsten jedoch bei BPD und bei hypo-/dysplastischen Pulmonalgefäßen.

Die am häufigsten angewandten Stoffklassen sind PDE5-Inhibitoren (davon wiederum Sildenafil) und Endothelinrezeptor-Antagonisten (Bosentan und Macitentan).

Kalziumkanal-Blocker (allen voran Amlodipin) finden überwiegend bei der IPAH Anwendung. Es besteht vor Anwendung die Notwendigkeit zur akuten Vasoreagibilitätstestung.

Prostazyklin-Derivate sind meist aufgrund der Anwendung i.v. und durch Pumpensysteme schwieriger zu applizieren, teuer in der Anwendung und werden seltener eingesetzt.

Guanylatcyclyaseaktivatoren (Riociguat) werden selten verordnet.

	IPAH	BPD	FF	MAPCA	> 1 J.	CDH	CF	ILD	TD
GZ der MA	59	79	59	62	62	44	10	24	28
O ₂	30 (51%)	68 (86%)	18 (31%)	36 (58%)	27 (44%)	31 (70%)	6 (60%)	17 (71%)	25 (89%)
Ca ²⁺ -A.	36 (61%)	17 (22%)	11 (19%)	12 (19%)	13 (21%)	4 (9%)	0 (0%)	4 (17%)	0 (0%)
PDE5-Inhibitoren	57 (97%)	74 (94%)	59 (100%)	51 (82%)	62 (100%)	42 (95%)	6 (60%)	22 (92%)	22 (79%)
GZA	9 (15%)	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (4%)	1 (4%)
ERA	49 (83%)	34 (43%)	42 (71%)	31 (50%)	39 (63%)	22 (50%)	3 (30%)	12 (50%)	9 (32%)
PCD	32 (54%)	14 (18%)	8 (14%)	6 (10%)	9 (15%)	3 (7%)	0 (0%)	7 (29%)	2 (7%)

Tabelle 41: Anzahl der Verordnungen von Medikamenten gesamt und aufgeteilt nach den Stoffgruppen je Entität

GZ: Gesamtzahl, **MA:** Medikamentenanwendungen, **IPAH:** idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie, **BPD:** Bronchopulmonale Dysplasie, **FF:** Failing Fontan, **MAPCA:** Major Aortopulmonary Colateralarterias, **>1 J.:** Persistierende postoperative PH > 1 Jahr, **CDH:** Zwerchfellhernie, **CF:** Mukoviszidose, **ILD:** interstitielle Lungenerkrankungen, **TF:** Thoraxdeformitäten

Stoffgruppe	Wirkstoff	Häufigkeit									Gesamt	Prozent	Prozent
		IPAH	Chr. >1 Jahr	Dyspl. PG	FF	DH	BPD	CHILD	CF	TD			
O2 (Nicht mitberechnet)	Sauerstoff	30	27	36	18	31	68	17	6	25	258	100%	
Ca²⁺-Antagon.	Nifedipin	8	3	6	2	1	5	0	0	0	25	23%	2%
	Diltiazem	2	0	1	1	0	0	0	0	0	4	4%	0%
	Verapamil	2	2	0	0	0	0	0	0	0	4	4%	0%
	Amlodipin	27	10	8	10	4	12	4	0	0	75	69%	8%
	gesamt		39	15	15	13	5	17	4	0	0	108	100%
Prozent		36%	14%	14%	12%	5%	16%	4%	0%	0%	100%		
PDE5-Inhibit.	Sildenafil	57	61	50	58	41	74	22	6	22	391	91%	39%
	Tadalafil	18	5	2	5	3	2	2	0	2	39	9%	4%
	gesamt		75	66	52	63	44	76	24	6	24	430	100%
Prozent		17%	15%	12%	15%	10%	18%	6%	1%	6%	100%		
GZA	Riociguat	9	1	0	1	0	1	1	1	1	15	100%	2%
Prozent		60%	7%	0%	7%	0%	7%	7%	7%	7%	100%		
ERA	Bosentan	42	32	25	35	14	33	11	1	9	202	59%	20%
	Ambrisentan	8	5	3	4	3	1	3	0	1	28	8%	3%
	Macitentan	36	20	11	19	10	7	5	2	3	113	33%	11%
	gesamt		86	57	39	58	27	41	19	3	13	343	100%
Prozent		25%	17%	11%	17%	8%	12%	6%	1%	4%	100%		
PCD	Epoprostenol	9	1	2	1	0	0	3	0	0	16	14%	2%
	Iloprost	21	6	3	7	3	12	5	0	1	58	52%	6%
	Treprostinil	10	1	0	0	0	1	2	0	0	14	13%	1%
	Selexipag	15	4	1	0	0	1	1	0	1	23	21%	2%
	gesamt		55	12	6	8	3	14	11	0	2	111	100%
Prozent		50%	11%	5%	7%	3%	13%	10%	0%	2%	100%		
Gesamt		255	150	112	142	79	148	58	9	39	1007		
Prozent		26%	15%	11%	14%	8%	15%	6%	1%	4%			100%
andere	andere		Beta-Blocker	Beta-Blocker		iNO	Budesonid, iNO	iNO					

Tabelle 42: Anzahl der Verordnungen einzelner Medikamente bei den jeweiligen Entitäten (Anzahl und prozentual),
IPAH: idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie, **Chr. >1 J.:** Persistierende postoperative PH > 1 Jahr, **Dyspl. PG:** Dysplastische Pulmonalgefäße,
FF: Failing Fontan, **DH:** Zwerchfellhernie, **BPD:** Bronchopulmonale Dysplasie, **CHILD:** interstitielle Lungenerkrankungen, **CF:** Mukoviszidose,
TD: Thoraxdeformitäten; **GZA:** Guanylatcyclase-Aktivatoren, **ERA:** Endothelinrezeptor-Antagonisten, **PD:** Prostazyklin-Derivate

5.3.6. Zusammenfassende Übersicht über die Anzahl der angewendeten Medikamente

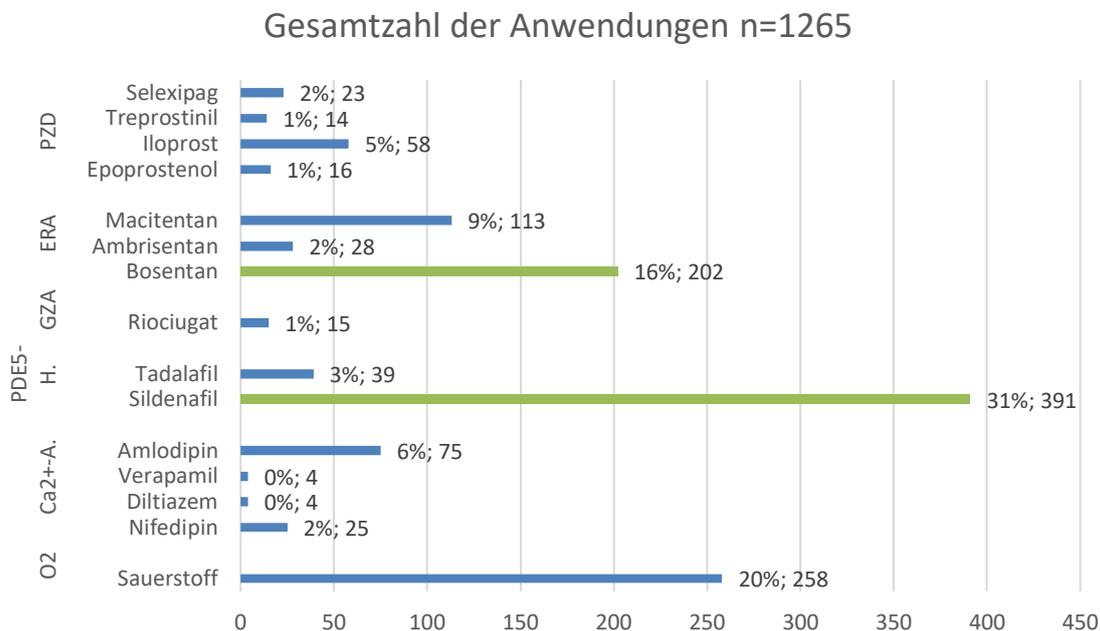


Diagramm 25: Gesamtzahl Anwendungen der Medikamente bei PH, Grün: Substanzen mit Zulassung

5.3.7. Advanced Procedures

37 Personen wenden advanced procedures an. 12 Ärzte benutzen Pumpensysteme, davon 5 „Lenus pro“. 2-mal wurde darüber Epoprostenol gegeben, 2-mal Iloprost und 8-mal Trepostinil. Eine Herz-/Lungentransplantation wurde von 11 Ärzten genannt, 27 haben Kinder zur Transplantation gelistet. Einen Potts Shunt führten 6 Personen durch und eine Ballonatrioseptektomie 24 Personen in einem interventionellen Eingriff.

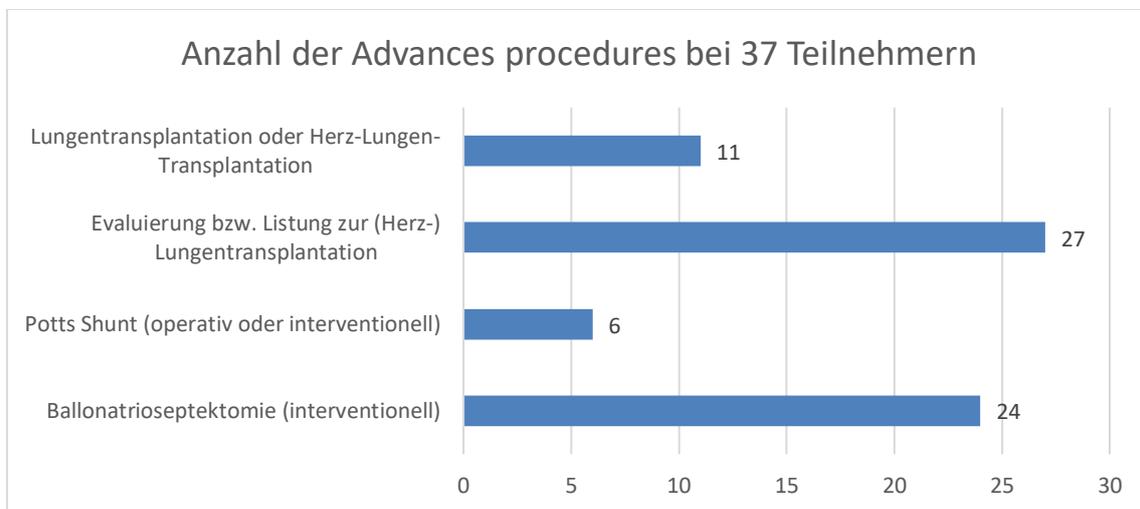


Diagramm 26: Anzahl der Advanced Procedures bei allen Teilnehmern

5.3.8. Kostenerstattung

15 Teilnehmer hatten damit 28-mal Probleme (89 nicht) und das wieder aufgeteilt nach Medikament.

Die teuersten Medikamente sind Prostazyklin-Derivate mit jährlichen Therapiekosten pro Kind bis zu 150.000€ (Quelle: Simon-Kucher & Partners 2015). Hinzu kommen hierbei noch die Kosten für Vernebler bei inhalativer Anwendung, Spritzen oder die Pumpe. Endothelin Rezeptor Antagonisten verursachen etwa 1/3 der Kosten, ebenso Guanylatzyklaseaktivatoren (bis zu 50.000€/Jahr, Quelle: Simon-Kucher & Partners 2015). Hier fallen auch keine Zusatzkosten an. Am kostengünstigsten sind CA-Kanal-Blocker.

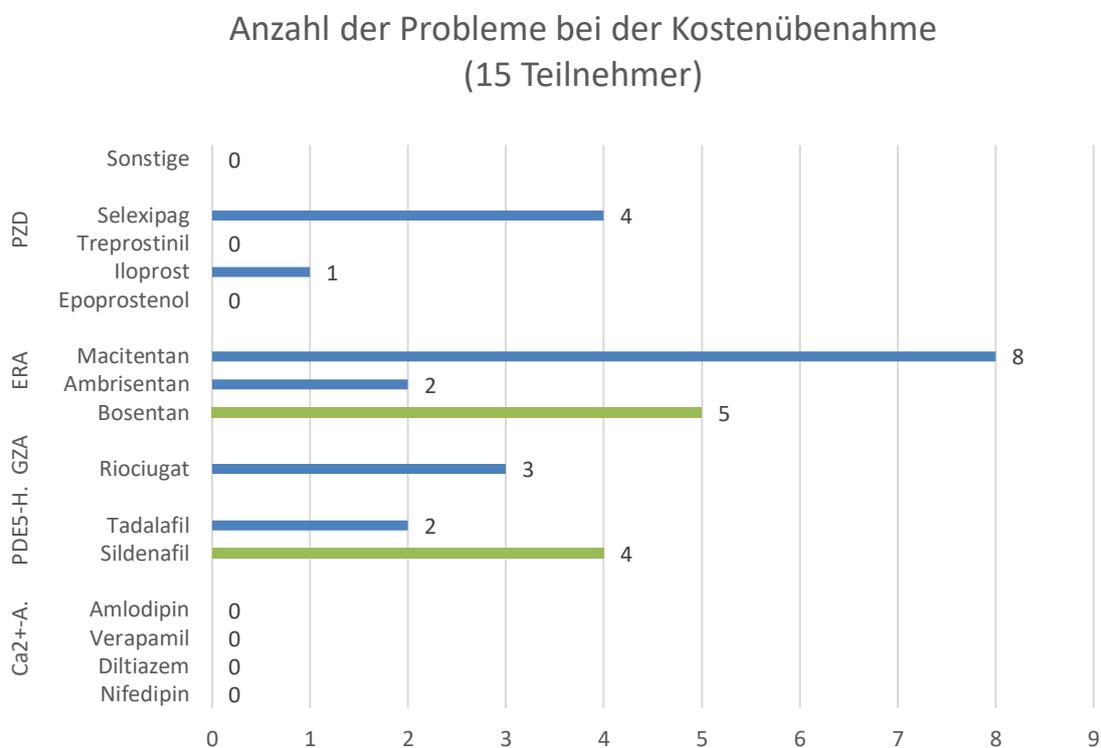


Diagramm 27: Probleme bei Kostenübernahme, Absolute Zahlen; Grün: Medikamente mit Zulassung

6. Diskussion

6.1. Behandlung und Therapie

Rücklaufquote

Bei der vorliegenden Erhebung, in der 132 von 658 Antworten ausgewertet wurden (20,06%), konnte nachgewiesen werden, dass im ambulanten Sektor Kinder und Jugendliche mit PH fokussiert in kinder-kardiologischen Abteilungen mit Schwerpunkt-Ambulanz für pulmonale Hypertonie betreut werden. Bei der Schwere der Erkrankung und dem seltenen Auftreten war dies zu erwarten.

Die Quote der in die Auswertung eingeschlossenen Antworten (s. Kapitel 5.7.) von 20,06% (bei einer Rücklaufquote von insgesamt 27%) ist für Online-Fragebogen mit einer Beantwortungszeit von etwa 10-15 Minuten ein gutes Ergebnis. Dies berichtet auch eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2020, in der Internet-Umfragen mit Fragebogen-Aktionen per E-Mail verglichen werden (101).

Therapiefindung

Signifikante Unterschiede finden sich in Abhängigkeit der Tätigkeitsbereiche bei Diagnosesicherung und Einsatz der therapeutischen Mittel. Die Kinder und Jugendlichen werden in den allermeisten Fällen bei Verdacht auf eine PH zur Diagnosesicherung in spezialisierte Kliniken überwiesen ($p < 0,001$). Ärzte in Praxen oder in Kliniken ohne spezialisiertes Zentrum treffen eine Therapieentscheidung überwiegend in Zusammenarbeit mit Kollegen in spezialisierten Zentren ($p < 0,001$). Spezialisierte Zentren sichern die Diagnose- und Therapieindikation häufiger durch Herzkatheter (HK) (104 von 250 immer HK, 41,6%; 117 von 250 gelegentlich HK, 46,8%). Praxen und Kliniken ohne Zentrum hingegen initiieren eher nur gelegentlich einen HK (504 von 1177 Untersuchungen, 42,9%), immer HK wird in 360 Fällen angegeben (30,6%). Im Vergleich zu PH-Spezialzentren erfolgt die Diagnose häufig nur durch die Echokardiographie (313-mal, 26,6%), von erfahrenen Kollegen vor Ort, wenn keine Möglichkeit zu einer Herzkatheteruntersuchung besteht. In den PH-Spezialzentren hingegen erfolgte die Diagnose durch Echokardiographie nur 29-mal (11,6%), wenn dort die Herzkatheteruntersuchung vor Ort durchgeführt werden kann. Die Weiterbehandlung findet nach Abschluss der Diagnosesicherung und der Therapieentscheidung meist in Kliniken ohne Spezialzentrum (58%) oder in selteneren Fällen auch in Praxen (27%) statt, in den Zentren selbst nur selten (15%).

Dies schlägt sich auch in der statistischen Auswertung beim Einsatz der verwendeten Medikamente nieder. Die spezifische pharmakologische Therapie der PH aller Unterformen wird signifikant am häufigsten von Kliniken ohne Konsultation eines Spezialzentrums verabreicht. Diese Gruppe stellt auch die Mehrzahl der Befragten dar. Die PH-Spezialzentren sind meist den Kinderkardiologien der Universitätskliniken

zugeordnet. Eine flächendeckende Weiterbetreuung findet deshalb überwiegend in kleineren Kliniken und Praxen statt.

Das diagnostische Workup für die Diagnosestellung der PH ist sehr umfassend. Die Ergebnisse der Umfrage decken sich mit den aktuellen Leitlinien der DGPK und dem Expert Consensus Statement (6, 11).

Aus Gründen der Praktikabilität wurden die medikamentösen Therapien bei einer PH bei einfachen angeborenen Herzfehlern, bei Eisenmenger-Syndrom, bei persistierender postoperativer PH < 1 Jahr, bei Trisomie 21 ohne Herzfehler und bei anderen chronischen pulmonalen Erkrankungen nicht abgefragt.

6.2. Diskussion zu den einzelnen Medikamenten

Zunächst folgt eine Diskussion der Ergebnisse aus den fünf Substanzgruppen der a) Kalziumkanal-Blocker, der b) Endothelinrezeptor-Antagonisten, der c) PDE5-Inhibitoren, der d) Guanylatzyklaseaktivatoren und der e) Prostazyklin-Derivate.

6.2.1. Kalziumkanal-Blocker

Kalziumkanal-Blocker werden zur Therapie der PH bei positivem Vasoreagibilitätstest (AVR) angewendet (7, 102). Sie sind in Deutschland, wie die meisten Medikamente, nicht zur Behandlung von Kindern zugelassen. Dennoch wurden 108-mal (10% aller angewandten Medikamente) Kalziumkanal-Blocker vorwiegend bei IPAH (39-mal, 36% aller Gaben von Kalziumkanal-Blockern), chronischer postoperativer PH (15-mal, 14%), dysplastischen Lungengefäßen (15-mal, 14%) und Failing Fontan (13-mal, 12%) verwendet. Eine Zulassung für die Anwendung bei Kindern mit der Indikation PH gibt es bis jetzt jedoch nicht. Der in der Umfrage am häufigsten verwendete Kalziumkanal-Blocker ist Amlodipin (75-mal, 69%) gefolgt von Nifedipin (25-mal, 23%). Amlodipin ist sicher in der Anwendung bei Kindern mit arterieller Hypertonie (103). Diltiazem und Verapamil wurden jeweils 4-mal angewandt (0,4%). Für die Behandlung ist Verapamil jedoch am ungeeignetsten, da es am meisten negativ inotrop wirkt.

Nebenwirkungen der Kalziumkanal-Blocker sind Ödembildung, allergische Reaktionen, Hypotonie, Kopfschmerzen, Verstopfung und Gingivahyperplasie.

Um Kalziumkanal-Blocker als Therapieoption zu wählen, ist bei PAH eine Herzkatheter-Untersuchung mit Vasoreagibilitätstest (AVR) empfohlen (7, 102).

Die Ergebnisse des Tests werden durch verschiedene Kriterien beurteilt:

- Barst-Kriterien: Erniedrigung des mPAP $\geq 20\%$ bei unverändertem oder gesteigertem Herzindex und erhöhte oder unveränderte Ratio des Gefäßwiderstands (PVR/SVR) (2).
- Sitbon-Kriterien: Abfall des mPAP ≥ 10 mmHg bei einem mPAP-Wert von ≥ 40 mmHg; Abfall des mPAP ≥ 10 mmHg bei einem Basis-mPAP < 40 mmHg ohne Veränderung der Herzzeitvolumens (9).

Die Durchführung des AVR erfolgt in der Regel sehr unterschiedlich und das Ergebnis ist von der Interpretation des Untersuchers abhängig (104), so dass ein untersucherseitig als positiv gewerteter Test nicht immer die oben genannten Kriterien tatsächlich erfüllt.

Leider war es nicht Gegenstand der Befragung, ob eine akute Vasoreagibilitätstestung vor Therapieinitiierung und/oder als Kontroll-Herzkatheter-Untersuchung drei Monate nach Therapiebeginn durchgeführt wurde.

Die Sitbon-Kriterien werden für Kinder mit IPAH und hereditärer PH am häufigsten verwendet. Kinder, die diese Kriterien erfüllen, profitieren von einer Therapie mit Kalziumantagonisten im Langzeitverlauf (105). Leider sind nur sehr wenige Daten bei Kindern vorhanden.

Kalziumkanal-Blocker sind bei starker ventrikulärer Dysfunktion, hohem rechtsatrialem Druck, erhöhter Herzauswurfleistung und bei Kindern < 1 Jahr kontraindiziert (11, 76). Es wurde nicht abgefragt, ob auf eine Therapie mit Ca²⁺-Antagonisten aus diesen Gründen verzichtet wurde.

Fazit: Kalziumkanal-Blocker werden in Deutschland in 10% der Medikamentengaben angewandt. Es soll immer ein Vasoreagibilitätstest vor Anwendung durchgeführt werden. Zugelassen für die Anwendung an Kindern ist keine Substanz dieser Wirkstoff-Gruppe.

6.2.2. PDE5-Inhibitoren

Sildenafil wurde von 39% der Befragten angewandt (391-mal), Tadalafil von 4% (39-mal). Sildenafil ist von der ESC/ERS als Erstlinien-Therapie zur Behandlung von IPAH und PAH für Kinder > 1 Jahr empfohlen (8).

Sildenafil

Die Zulassung in Deutschland für Sildenafil erfolgte für Kinder ab 1 Jahr zur Behandlung der PAH bei WHO-Funktionsklasse II und III bei primärer PAH, pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit sowie bei Kindern mit PH mit angeborenen Herzerkrankungen.

- Kinder-Dosierungsempfehlung:
Körpergewicht 8 - 20 kg, Alter > 1 Jahr: 3 x tgl. 10 mg p.o.
- Körpergewicht > 20 kg: 3 x tgl. 20 mg p.o.
- Empfehlung der PH-Experten: 1-4 mg/kg/d in 3-4 ED p. o., ggf. Dosiserhöhung auf max. 3 x tgl. 80 mg p. o., dann aber off-label-Einsatz (2).

Die größte klinische Studie mit Kindern zwischen 1-17 Jahren war die STARTS-1-Studie. Hierbei wurde gewichtsabhängig eine niedrige, mittlere und hohe Dosierung von Sildenafil verglichen:

8-20 kg Körpergewicht niedrige Dosis findet keine Anwendung, mittlere Dosis 10 mg, hohe Dosis 20 mg

20-45 Kg Körpergewicht: niedrige Dosis 10 mg, mittlere Dosis 20 mg, hohe Dosis 40 mg

> 45 Kg Körpergewicht: niedrige Dosis 10 mg, mittlere Dosis 40 mg hohe Dosis 80 mg

Hier zeigte sich eine Verbesserung der WHO-Funktionsklasse und der Hämodynamik. Keine Verbesserung wurde erzielt bei der maximalen Sauerstoffaufnahme bei mittlerer und hoher Dosis, verglichen mit Placebo bei 234 Kindern ≥ 8 kg mit PAH. In der Fortsetzungsstudie STARTS-2 zeigte sich eine erhöhte Sterblichkeit bei den Kindern der Hochdosisgruppe in 3 Jahren. Kinder mit einer PH aufgrund eines angeborenen Herzfehlers, Kinder unter 20 kg Körpergewicht und Kinder mit einem Körpergewicht über 45 kg hatten bei der STARTS-2 Studie kein höheres Sterberisiko unter Sildenafil-Hochdosis-Therapie (106). Auf Grund dieser Ergebnisse genehmigte die EMA (European Medicines Agency) ab einem Alter > 1 Jahr Sildenafil mit einer empfohlenen Dosierung von 10 mg 3x täglich für Kinder unter 20 kg und 20 mg 3x täglich über 20 kg mit regelmäßigem Follow-up und Monitoring (107).

In der Umfrage zeigte sich, dass viele PH-Spezialisten ihre Patienten mit Sildenafil behandeln. Es ist das am meisten verschriebene Medikament bei PH (66, 108). Fallberichte gibt es bei Kindern nur wenige.

Auch bei Failing Fontan wird Sildenafil eingesetzt. Es zeigte sich in einer retrospektiven Studie an 13 Kindern, dass sich eine Proteinverlust-Enteropathie und die Alpha-1-Antitrypsin-Werte (Marker zur Beurteilung einer exsudativen Enteropathie) unter Sildenafil verbesserten. Auch Pleuraergüsse bei Bronchitis plastica waren rückläufig (109). Die Wirkung ist jedoch fraglich.

Die Aussage, dass Sildenafil das häufigste Medikament bei PH ist, bestätigte sich auch durch die Umfrage. 391-mal wurde Sildenafil verordnet bei IPAH 57-mal, chronisch postoperativ < 1 Jahr 61-mal, dysplastische Lungengefäße 50-mal, Failing Fontan 58-mal, Zwerchfellhernien 41-mal, BPD 74-mal, interstitieller Lungenerkrankung 22-mal, Mukoviszidose 6-mal, Thoraxdeformitäten 22-mal; insgesamt 391-mal, entsprechend 39% der Anwendungen.

Tadalafil

Tadalafil ist bisher nicht zur Behandlung von Kindern zugelassen. Es gibt weiterhin keine randomisierten kontrollierten Studien zur Anwendung von Tadalafil im Kindesalter. Drei kleinere Studien haben nur eingeschränkte Wirksamkeit aber gute Verträglichkeit bestätigt (110). Der Vorteil liegt in einer längeren Halbwertszeit, so dass nur eine einmalige Dosis pro Tag notwendig ist. Eine Zulassung für die Anwendung an Kindern hat Tadalafil nicht (66). Trotzdem wurde es insgesamt 39-mal eingesetzt, am häufigsten bei IPAH (18-mal).

Fazit: PDE5-Inhibitoren sind die am meisten eingesetzten Wirkstoffe und machen 43% der Medikamentenanwendungen bei PH bei Kindern aus. Der häufigste PDE5-Inhibitor ist Sildenafil, das schon für die Anwendung bei Kindern ab dem 13. Lebensmonat zugelassen ist.

6.2.3. Guanylatzyklaseaktivator

Riociguat ist in Kombination mit Endothelinrezeptor-Antagonisten für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 50 kg mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III zugelassen. Die Zulassung basiert auf der Phase-III-Studie PATENT-CHILD. Riociguat wird bisher sehr selten angewandt. 15 Anwendungen wurden angegeben (1,5%), hauptsächlich bei IPAH (9-mal).

Es existiert eine Fallbeschreibung über ein 4 Jahre altes Mädchen mit PH, das eine Kombinationstherapie aus Bosentan und Riociguat erhalten hat und dessen hämodynamische Werte sowie die WHO-Funktionsklasse sich unter der Therapie verbessert haben (72). Für Erwachsene ist es zur Therapie der PH zugelassen. PATENT-CHILD war eine internationale Phase III-Multicenterstudie zur Anwendung von Riociguat (68, 111). Getestet wurden die Sicherheit, die Verträglichkeit und die Pharmakokinetik einer nach Körpergewicht dosierten Gabe von Riociguat bei Kindern zwischen 6 und 18 Jahren mit IPAH, HPAH oder PAH, der eine Bindegeweberkrankung bzw. ein angeborener Herzfehler zugrunde liegt (111).

Bei Erwachsenen wurde in der 24-wöchigen randomisierten Open-Label-Phase-IV-Studie REPLACE 2020 untersucht, ob sich ein Switch von PDE5-Inhibitoren auf Riociguat positiv auf die Klinik auswirkt. Eingeschlossen waren PAH-Patienten in der WHO-Funktionsklasse III mit einer Wegstrecke von 165–440 m im 6-Minuten-Gehtest. 41 % der Kinder der Riociguat-Gruppe und 20 % der Kinder der PDE5-Inhibitoren-Gruppe zeigten keine Verschlechterung unter Therapie (112).

Die Anwendung von Riociguat in der Kinderkardiologie erfolgt als Reservemedikament bei schweren Verläufen der PH im Off-Label-Use (72). Aktuell läuft eine prospektive Studie bei Kindern mit PAH zur Sicherheit bei der Anwendung von Riociguat in Japan (NCT02428985) und die Registrierung der Patienten im COMPERA-KIDS-Register (NCT01347216).

Fazit: Guanylatzyklaseaktivatoren werden bei Kindern und Jugendlichen nur selten mit 2% aller Medikamentenanwendungen verwendet.

6.2.4. Endothelinrezeptor-Antagonisten

Endothelin, ein vasokonstriktives, proinflammatorisches und mitogenes Peptid, bindet an die Endothelin-Rezeptoren A oder B an den glatten Gefäßmuskelzellen und führt damit zur Vasokonstriktion und einem Gefäßremodeling (78). Bosentan bindet an beide Isoformen A und B (113), ebenso wie Macitentan (87). Ambrisentan ist ein selektiver Antagonist für den Endothelinrezeptor Typ A und hemmt somit die vasokonstriktorische Wirkung und führt somit zur Dilatation der Gefäße und einer Abnahme des pulmonalen vaskulären Widerstands (75).

Macitentan wird weniger häufig verordnet als Bosentan. Bosentan wurde 202-mal in 59% angegeben, Macitentan fand 113-mal Anwendung (33%). Interessant ist, dass es trotz fehlender Zulassung häufig Anwendung findet. Bosentan ist für die Behandlung von

Kindern > 12 Monate zugelassen. Aypar et al. zeigten 2018, dass eine Umstellung von Bosentan auf Macitentan sicher und effektiv zugunsten einer Steigerung der WHO-Funktionsklasse und einer Steigerung der 6-Minuten Gehstrecke ist (114). Ambrisentan kommt in Deutschland nur selten zur Anwendung (28-mal, 8%).

Bosentan

Zugelassen wurde Bosentan 2009 für Kinder ab 2 Jahren bei IPAH, hereditärer PH, sekundärer PAH in Assoziation mit Sklerodermie ohne signifikante interstitielle Lungenerkrankung und PAH in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Syndrom.

Die Zieldosierung bei Kindern beträgt 4 mg/kg/d in 2 Einzeldosen p. o. (2).

Die BREATHE 3-Studie (Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy) an 18 Patienten zwischen 3 und 15 Jahren (WHO Funktionsklasse 2 oder 3) zeigte bei der Verabreichung von überzogenen Filmtabletten in der Dosierung 31,25 mg (10-20 kg KG), 62,5 mg (>20-40 kg KG) oder 125 mg (> 40 kg Körpergewicht) 2x täglich eine signifikante Verbesserung der Mehrzahl der hämodynamischen Werte bei Kindern zwischen 3 und 15 Jahren mit PAH in WHO Klasse II oder III. Es gab aber keine Verbesserung des maximalen Sauerstoffverbrauchs oder der mittleren Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (113). Die BREATHE 5 Studie an Erwachsenen mit Eisenmenger-Syndrom zeigte eine Verbesserung der 6-Minuten Gehstrecke (+53,1 m) und der PVR (-5.5 mmHg) nach 16 Wochen Anwendung (85).

In einer Studie des Columbia University Medical Center, New York und des Children's Hospital, Denver, Colorado bei 86 Kindern mit PH, die Bosentan entweder als Monotherapie oder kombiniert mit Epoprostenol i.v. oder Treprostinil s.c. in den Jahren 2001 bis 2006 erhielten, profitierten 31% der Kinder mit WHO-Funktionsklasse I oder II vor Einsatz von Bosentan durch Verbesserung der WHO-Funktionsklasse. 42% erlitten keine Verschlechterung der WHO-Funktionsklasse unter Langzeit-Therapie mit Bosentan (115).

FUTURE-1 (Phase III): In dieser Multicenter-Studie über 12 Monate mit 35 Patienten (zwischen 2 und 12 Jahren mit WHO-Funktionsklasse II oder III mit IPAH) zur Untersuchung der Pharmakokinetik von löslichem Bosentan zeigte sich, dass Kinder von einer Dosiserhöhung von 2 auf 4 mg/kg/Dosis (Kinder < 30 kg) oder maximal 120 mg (Kinder > 30 kg) löslichem Bosentan durch längeres Überleben profitieren können. Das Risiko der Nebenwirkungen verhält sich im Vergleich zum Nutzen positiv. FUTURE-2 und FUTURE-3 waren follow-up Studien, die die Sicherheit einer Langzeitanwendung und Dosierungen untersuchten (80, 113). Bosentan ist auch in der Langzeit-Anwendung sicher in der Anwendung und wird gut vertragen (116).

Auch zeigte sich eine Anwendung von ERA mit Schwerpunkt auf Bosentan bei kompromittierter Fontan-Zirkulation. In einem Case Report von 2020 wird einen Fall eines Kindes beschrieben, dessen mPAP von 19 auf 15 mmHg und die PVR von 5,6 auf 4,3 woods/m² unter Bosentan-Therapie sank (117).

Auch die Ergebnisse der Umfrage dieser Arbeit zeigten, dass Bosentan der am häufigsten angewandte Endothelinrezeptor-Antagonist bei Kindern mit PH ist. 202 Anwendungen wurden angegeben (20% aller Medikamente, 59% der ERA). Bei IPAH waren 42 Anwendungen (21%) genannt worden, bei chronisch postoperativer PH 32-mal (16%), bei dysplastischen Pulmonalgefäßen 25-mal (12%), bei Failing Fontan 32-mal (16%), bei Zwerchfellhernie 14-mal (7%), bei BPD 33-mal (16%), bei interstitiellen Lungenerkrankungen 11-mal (5%), bei Mukoviszidose einmal (0,5%) und bei Thoraxdeformitäten 9-mal (4%). Es ist nicht abgefragt worden, ob eine orale Applikation oder Bosentan in löslicher Form bevorzugt wird.

Macitentan

Es ist bisher in Deutschland keine Zulassung zur Behandlung von Kindern erfolgt.

Die SERAPHIN Studie (Study of Macitentan on Morbidity and Mortality in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension) an 250 Patienten im Alter > 12 Jahre, WHO-Klasse II, III oder IV, 6-Minuten-Gehstrecke >50 m war eine wegweisende zentrale Studie mit vielen Teilnehmern und Langzeit-follow-up. Endpunkte waren Morbidität und Mortalität. Sie zeigte eine Reduktion des Morbiditäts-/Mortalitätsrisikos um 45% im Vergleich zu Placebo. Es gab aber Vergleich zu anderen ERA. Macitentan ist eine Weiterentwicklung von Bosentan mit einer geringeren Hepatotoxizität und reduziertem Auftreten von Ödemen im Vergleich zu Bosentan und Ambrisentan (86).

Die MAESTRO-Studie bei Kindern und Erwachsenen (einschließlich Patienten mit Trisomie 21) mit Eisenmangel-Syndrom war eine multizentrische randomisierte placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit Endpunkten Abfall des NT-pro BNP-Spiegels, Verringerung des pulmonalen Gefäßwiderstands und Verbesserung der 6-Minuten Gehstrecke. Es zeigte sich keine Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Placebo. Die 6-Minuten-Gehstrecke änderte sich in beiden Gruppen (Macitentan vs. Placebo) um 18.3 m und 19.7 m ($p=0,612$). Die WHO-Funktionsklasse verbesserte sich um 8,8% in der Macitentan-Gruppe und 14,3% in der Placebo-Gruppe. Die NT-proBNP-Spiegel verringerten sich unter Macitentan. In einer kleineren Unterstudie mit 39 Kindern verringerte sich auch der PVR. In der Macitentan-Gruppe traten vermehrt Kopfschmerzen auf und auch ein Abfall des Hb-Wertes wurde beobachtet.

Die Phase 3 Studie bei Kindern zwischen 2 und 17 Jahren TOMORROW (A Study to Assess Whether Macitentan Delays Disease Progression in Children With Pulmonary Arterial Hypertension) ist noch nicht abgeschlossen. Der primäre Endpunkt ist die Plasma-Konzentration von Macitentan und seiner Metabolite bei Kindern > 2 Jahren nach 12 Wochen und bei Kindern < 2 Jahren nach 4 Wochen. Der sekundäre Endpunkt sind klinische Maße wie Hospitalisierungsrate, Lebensqualität, WHO-Funktionsklasse, Mortalität, NT-proBNP-Level, Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), linksventrikulärer Ejektionsindex (LVEI) und die physische Aktivität.

Der Vorteil von Macitentan ist pharmakologisch eine höhere Affinität zu den ET-Rezeptoren, eine langanhaltende Rezeptorbindung und anhaltende pharmakologische

Aktivität, sowie höhere Gewebegängigkeit

t. Außerdem kann eine bessere Compliance durch nur einmal tägliche Applikation gegeben sein und es zeigt geringere Interaktionen mit anderen Medikamenten, es senkt zum Beispiel nicht den Plasmaspiegel von Sildenafil und es beeinflusst wenig die Transaminasen der Leber.

Interessant wird sein, ob Macitentan häufiger zur Anwendung kommen wird, wenn es eine Zulassung für die Therapie der PH bei Kindern erhält. In Deutschland wurde Macitentan 113-mal eingesetzt (11% aller Medikamente, 33% der ERAs). 36-mal bei IPAH (32%), 20-mal bei chronischer postoperativer PH (18%), 11-mal bei dysplastischen Pulmonalgefäßen (10%), 19-mal bei Failing Fontan (17%), 10-mal bei Zwerchfellhernie (9%), 7-mal bei BPD (6%), 5-mal bei interstitiellen Lungenerkrankungen (4%) 2-mal bei Mukoviszidose (2%) und 3-mal bei Thoraxdeformitäten (3%).

Ambrisentan

Es ist bisher in Deutschland keine Zulassung zur Behandlung von Kindern erfolgt.

Die beiden ARIES-Studien (Ambrisentan in Patients With Moderate to Severe Pulmonary Arterial Hypertension) 1 und 2 mit 202 und 192 Patienten wurden an Erwachsenen durchgeführt. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert und erhielten 5 oder 10 mg Ambrisentan 2x täglich (ARIES 1) oder 2,5 oder 5 mg 2x täglich (ARIES 2) für 12 Wochen im Vergleich zu Placebo. Der erste Endpunkt war eine Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke. Weiterhin wurden Parameter wie klinische Verschlechterung, WHO-Funktionsklasse, der SF36-Fragebogen zur Lebensqualität, der Borg-Dyspnoe-Index und die proBNP-Plasma-Konzentration verglichen. Eine Verbesserung wurde sowohl für die 6-Minuten-Gehstrecke wie auch für weitere sekundäre Endpunkte gesehen. (88). Eine klinische Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ambrisentan aus dem Jahr 2013 zeigte, dass Ambrisentan von Kindern gut vertragen wird. Die retrospektive Kohortenstudie schloss Kinder mit PAH ein, die Ambrisentan als Add-on-Therapie oder Ersatz zu Bosentan erhalten haben. Neben einer Verbesserung der WHO-Funktionsklasse zeigten sich keine schweren Nebenwirkungen und keine erhöhten Aminotransferase-Level (118).

In Deutschland wurde es 28-mal (3% aller PH-Medikamente, 8% der ERA) eingesetzt (IPAH 8-mal, 29%; chronisch post-OP 5-mal, 18%; dysplastische LG 3-mal, 11%; Failing Fontan 4-mal, 14%; Zwerchfellhernie 3-mal, 11%; BPD 1-mal, 4%; CHILD 3-mal, 11%; Mukoviszidose 0-mal, Thoraxdeformitäten 1-mal, 4%).

Fazit: Endothelinrezeptor-Antagonisten sind häufig eingesetzten Wirkstoffe und werden in 34% der Fälle angewandt. Am häufigsten kommt Bosentan zur Anwendung, das für den Gebrauch bei Kindern eine Zulassung hat.

6.2.5. Prostazyklin-Derivate

Prostazyklin-Derivate können unterschiedlich appliziert werden. Inhalativ verabreicht wird Prostaglandin I₂, Treprostinil und Iloprost. Oral eingesetzt wird Selexipag und Treprostinil (119). Subkutan appliziert wird Treprostinil. Zur i.v.-Anwendung kommt Iloprost und Epoprostenol. Die unbalancierte Biosynthese von Thromboxan A₂ und Prostazyklin bei Patienten mit IPAH und PH bei CHD kann durch Applikation von Prostazyklin-Derivate ausgeglichen werden und es kommt zu einer Aktivierung der Prostanoid-Rezeptoren an den Endothelzellen mit Vasodilatation durch cAMP-Erhöhung (89).

Prostazyklin-Derivate wurden von 11% der Befragten genannt.

Selexipag

Selexipag ist ein oral zu applizierender selektiver Prostazyklinrezeptor-Agonist mit gefäßerweiternden, anti-proliferativen, antiinflammatorischen sowie neovaskularisierenden Eigenschaften (94). Die Erstzulassung in Europa erfolgte im Januar 2016 (120).

In Deutschland wird Selexipag nur in wenigen Zentren eingesetzt. Die Hauptindikation ist IPAH (15 Anwendungen, 65%). Therapieversuche werden auch bei chronisch persistierender PH > 1 Jahr gemacht (4 Anwendungen 17%). Insgesamt gab es 23 Anwendungen bei allen Entitäten (21%).

Selexipag wurde bei einem 12-jährigen Mädchen mit schwerer PAH und RV-Versagen trotz 9-monatiger Kombinationstherapie mit Bosentan und Sildenafil eingesetzt (PVRI 25 WU x m²). Die Dosis lag bei 1600 Mikrogramm zweimal täglich. Nach 6 Monaten zeigte sich eine klinische und messbare Verbesserung des Zustands (PVRI 22-> 18 WU x m², 6-Minuten-Gehstrecke 390 -> 470 Meter). Galotti et al. berichten in einer Fallserie von einem erfolgreichen Einsatz mit Selexipag bei 10 Kindern, 5 mit IPAH, 4 mit Herzfehlern und einem Patienten mit CDH (121).

Selexipag trägt somit anhand der vorliegenden Resultate dazu bei, den aktuellen klinischen Zustand der Kinder auf einem stabilen Level zu halten oder zu verbessern.

Aktuell läuft die SALTO-Studie, eine Phase III-Studie zur Zulassung von Selexipag bei Kindern mit PAH. Es wird sich zeigen, ob nach Zulassung von Selexipag mehr Ärzte von dieser Substanz Gebrauch machen werden.

Fazit: Nur 2% der Ärzte gaben an, Selexipag anzuwenden. Es ist bisher nicht zur Behandlung von Kindern zugelassen.

Iloprost, Treprostinil, Epoprostenol

Die drei Prostazyklin-Derivate Epoprostenol (Veletri[®]), Iloprost und Treprostinil wurden von 9% der Befragten angewandt (88-mal), 9-mal davon über eine Pumpe i.v. (Advanced Procedures), die anderen Male oral oder als Infusion. Diese Unterscheidung wurde nicht

abgefragt, ist aber in der Therapie ein interessanter Faktor, da eine i.v.-Gabe eine initiale stationäre Behandlung beinhaltet und die Kosten dafür hoch sind (119). Am häufigsten wurde Iloprost eingesetzt (58-mal, 66%). Die Hauptindikation war die IPAH (21-mal) gefolgt von BPD (12-mal, 14%). Epoprostenol und Treprostinil wurden in etwa gleich häufig angewandt (16- und 14-mal 18% und 16%), diese beiden fast ausschließlich bei IPAH (9- und 10-mal, 56% und 71%).

Eine Studie von Numata et al. von 2021 untersuchte die Auswirkung von subkutan verabreichtem Treprostinil bei Kindern mit Trisomie 21 und CHD. Das Team berichtet von einem 9-jährigen Jungen mit Trisomie 21 und CHD, der trotz eines Pulmonalisbanding eine PAH entwickelte. Die initiale Therapie bestand aus Sildenafil und Beraprost (ein oral zu applizierendes Prostazyklin-Analogon, das hauptsächlich in asiatischen Ländern eingesetzt wird). Die operative Korrektur des CHD wurde kurz darauf vorgenommen, jedoch stieg der pulmonalarterielle Druck in den kommenden Lebensjahren weiterhin an. Die Medikation wurde zu Tadalafil und Selexipag geändert, ein weiterer Krankheitsprogress konnte jedoch nicht verhindert werden und auch die klinische Situation verschlechterte sich, so dass Selexipag abgesetzt werden musste. Tadalafil wurde auf Riociguat umgestellt. Selexipag wurde durch Treprostinil subkutan ersetzt. Daraufhin verbesserte sich die Klinik deutlich und die WHO-Funktionsklasse stieg von vorher III auf II.

Dieses Beispiel zeigt, dass die Behandlung individuell auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden muss (122).

Fazit: Prostazyklin-Derivate werden in 11% der Fälle angewandt. Eine individuelle Anpassung des Wirkstoffes ist notwendig. Eine Zulassung für die Anwendung bei Kindern gibt es nicht.

6.2.6. Andere Medikamente und Kombinationstherapien

Viele der befragten Ärzte haben angegeben, dass sie inhalatives NO, Betablocker und Budesonid bei Zwerchfellhernien, BPD und chronisch interstitiellen Lungenerkrankungen verordnen. Es gibt auch noch weitere Therapieoptionen, die jedoch nicht in den Antworten genannt werden.

Inhalatives Stickstoff-Monoxid (iNO): wird häufig bei Rechtsherzbelastung perioperativ sowie bei hämodynamisch instabiler PH angewandt. Bei PPHN gibt es eine deutliche Verbesserung der Oxygenierung bei termingeborenen Säuglingen. Bei Frühgeborenen mit Respiratory Distress Syndrome und PH ist die Situation unklar. Auch bei termingeborenen Kindern mit PH bei Zwerchfellhernie wird iNO empfohlen. iNO ist die empfohlene Substanz für den Vasoreagibilitätstest bei Patienten mit IPAH, PAH-CHD und BPD. iNO wird auch postoperativ eingesetzt bei Kindern mit PAH mit angeborenen Herzfehlern (76).

Imatinib: Durch Hemmung der *platelet-derived growth factor-receptor (PDGF-R) Tyrosinkinase* wird das Remodeling der Pulmonalarterien gestoppt oder sogar

umgekehrt, indem PDGF-stimulierte glatten Muskelzellen zur Apoptose gebracht werden und die ungebremste Proliferation gestoppt wird, da nicht stimulierte, ruhende Muskelzellen nicht apoptotisch werden. (123).

Tacrolimus ist ein Aktivator für *BMPR2* (Bone Morphogenetic Protein Receptor 2), eine Serin/Threonin-Transmembrankinase (124). Pathogene Varianten der *BMPR2*-Rezeptoren sind mit einer PH assoziiert. Man vermutet ein Zusammenspiel des Interleukin-15-Signalwegs mit der *BMPR2*-Mutation und dadurch eine Beeinträchtigung der natürlichen Killerzellen. Diese Beeinträchtigung führt zusammengenommen zu einem Gefäßremodeling und somit zur Ausbildung einer PH. Eine Studie aus dem Jahr 2015 an drei Erwachsenen mit weit fortgeschrittener PH zeigte unter Low-Dose-Therapie mit Tacrolimus eine Stabilisierung der rechtsventrikulären Pumpfunktion und bewirkte somit weniger Krankenhausaufenthalte für die Patienten (125). Eine neuere Studie am Maus-Modell zeigte, dass eine Behandlung mit Tacrolimus die BMP-Signalübertragung steigert und damit die Nachlast senkt und die rechtsventrikulären Umbauprozesse verlangsamt oder sogar rückgängig macht (124, 126).

Fasudil: Fasudil ist ein Rho-Kinase-Inhibitor, der die T-Zell-Homöostase und damit das Gefäßremodeling hemmt. Rho-Kinasen phosphorylieren die Myosin-Leichtketten und hemmen die Myosin-Phosphatase-Aktivität. Dadurch kommt es zu einer Kontraktion der glatten Muskelzellen. Durch Inhibition der Rho-Kinase erreicht man eine Vasodilatation, eine Abschwächung des Gefäßremodeling und eine Steigerung der intrinsischen NO-Produktion. Die Behandlung mit Fasudil führte zu einer Verbesserung der Hämodynamik (127).

Bone-derived endothelial progenitor cells (EPCs) sind ein neuer Therapieansatz für PH. EPCs sind aus dem Knochenmark ins Blut übergetretene Zellen, die die Erneuerung und Reparatur des Endothels fördern. Durch Transplantation von EPCs besteht eine Hoffnung auf eine kurative Therapie der PAH (128). Jedoch wurde bis jetzt nur an epithelialen oder mesenchymalen Stamm- und Vorläuferzellen *in vitro* oder an Tiermodellen geforscht, so dass abzuwarten bleibt, ob sich die Ergebnisse auf den Menschen übertragen lassen (129, 130).

Kombinationstherapien bei Erwachsenen sind im REVEAL-Register erfasst. Studien, in denen Kinder einbezogen waren, zeigen, dass Kombinationstherapien sicher und effektiv sind (76). Diese sind zum Teil im COMPERA- und COMPERA Kids-Register aufgeführt und es können Therapien verglichen werden. Jedoch ist die Abbildung dort nicht repräsentativ, da bislang nur wenige Zentren teilnehmen.

Für Kombinationstherapien gibt es zunehmende Evidenz, dass ein frühzeitiger Einsatz sich günstig auf ein Fortschreiten der PH und auf das Überleben der Patienten auswirkt.

Jedoch sind aufgrund der Seltenheit der Erkrankung keine randomisierten, kontrollierten Studien mit hoher Patientenzahl im pädiatrischen Sektor zu erwarten, so dass Kombinationstherapien in Zukunft weiterhin im Off-Label-Use erfolgen werden (131). Die Umfrage im Rahmen dieser Arbeit hat keine Kombinationstherapien erfragt. Weitführende Umfragen wären diesbezüglich wünschenswert.

Advanced Procedures: 37 Teilnehmer gaben an, dass sie Advanced Procedures anwenden. Das *Lenus pro*[®]-Pumpensystem mit Treprostinil wurde von 5 Befragten angegeben. Das Pumpensystem ist eine subkutan implantierbare Pumpe zur kontinuierlichen Abgabe der Prostazyklin-Derivate in die Vena subclavia. Die Pumpe muss je nach individueller Dosierung alle 2-3 Wochen perkutan aufgefüllt werden (132). Die Komplikationen einer implantierten Pumpe umfasst Pumpendysfunktion und Dosierungsfehler (133). Es kann auch Epoprostenol und Iloprost über das Pumpensystem verabreicht werden.

Operativ wurde 6-mal (0,6%) ein Potts Shunt und interventionell 24-mal (2,4%) eine Ballonatrioseptektomie angegeben.

Eine Herz-/Lungentransplantation oder Listung der Patienten für eine Transplantation ist die Ultima ratio und eine palliative Therapie, dennoch wurde diese Option 38-mal angegeben. Im Vergleich zum ebenfalls palliativen Potts Shunt gibt es derzeit kein signifikant besseres Überleben nach Transplantation (134).

Fazit: Die Behandlung einer PH bei Kindern und Jugendlichen erfordert weiterhin die Entwicklung neuerer Medikamente und Therapieformen. In Deutschland werden vor allem Pumpensysteme für die Anwendung der Prostazyklin-Derivate verwendet sowie wie auch invasive Eingriffe vorgenommen. Eine weitere Erhebung zu medikamentösen Kombinationstherapien wäre sinnvoll.

6.3. Diskussion zu den einzelnen Krankheitsbildern

Die Genese der PH ist sehr heterogen und beinhaltet eine Vielzahl von Pathologien. Diese führen auf unterschiedlichen pathophysiologischen Wegen zu einer erhöhten Rigidität und Umbau der Gefäßwand der Lungenstrombahn. Um diesen Prozess zu verlangsamen oder gar aufzuhalten, ist es Ziel der Therapie, möglichst frühzeitig in den Prozess einzugreifen, um die Morbidität und Mortalität zu senken. Somit ist es wichtig, die pathophysiologischen Mechanismen der einzelnen Entitäten gut zu erfassen, um zu entscheiden, wie und welches Medikament sinnvoll eingesetzt werden kann.

6.3.1. IPAH

Einer der entscheidenden Faktoren für die Entstehung einer idiopathischen pulmonalen Hypertonie ist die endotheliale Dysfunktion des Lungengefäßbettes. Die Pathogenese der IPAH ist sehr gut untersucht, ebenso die Diagnostik und Diagnosesicherung. Zur medikamentösen Therapie gibt es Expert Consensus Statements und eine Handlungsempfehlung in der Leitlinie der DGPK von 2020 und in den ESC/ERS Guidelines von 2022 (8).

PDE5-Inhibitoren und ERA: Unsere Erhebung zeigt, dass die beiden zugelassenen Medikamente Sildenafil (57-mal, 22%) und Bosentan (42-mal, 16%) am häufigsten eingesetzt werden. Jedoch fast ebenso häufig kommt Macitentan (36-mal, 14%) im Off-

Label-Use zum Einsatz. Macitentan hat bessere Gewebeeigenschaften und ist weniger hepatotoxisch als Bosentan. Für die Behandlung Erwachsener ist Macitentan seit 2013 zugelassen. Eine Single-Center-Studie von Albinni et al. bei 24 Kindern und Jugendlichen zeigte, dass Macitentan gut vertragen wird. Eine bekannte Nebenwirkung sind periphere Ödeme, die bei zwei von 24 Probanden auftraten und zu einer Absetzung von Macitentan führten. Nach Umstellung auf Bosentan bildeten sich die Ödeme schnell zurück (135). Es bleibt abzuwarten, ob positive Ergebnisse der noch nicht abgeschlossenen Tomorrow-Studie (EndraCT 2016-001062-28) zu einer Zulassung von Macitentan führen werden.

Kalziumkanal-Blocker: Die Therapie der IPAH bei Respondern bei akuter Vasoreagibilitätstestung erfolgt mit Kalziumkanal-Blockern. Immerhin 27 Anwendungen (11%) von Amlodipin wurden genannt, alle Kalziumkanal-Blocker zusammen 39-mal (15%). Eine etwas ältere Studie, die 1982 am Columbia Presbyterian Medical Center begonnen wurde und mit Follow-up bis 2002 dauerte, untersuchte die Behandlung von 77 Kindern mit IPAH unter der Behandlung mit Kalziumkanal-Blockern.

Prostazyklin-Derivate: Bei nicht ausreichender klinischer Besserung wurde Epoprostenol, soweit verfügbar intravenös verabreicht. Es zeigte sich, dass die alleinige Gabe von Kalziumkanal-Blockern das Überleben signifikant verbesserte; die zusätzliche oder ersatzweise Gabe von Epoprostenol und Bosentan verbesserten den Langzeitverlauf noch zusätzlich, da etwa 50% der Patienten im Verlauf nicht mehr auf die Therapie mit Kalziumkanal-Blockern ansprachen (136). Prostazyklin-Derivate wurden in unserer Umfrage 55-mal (22%) genannt, am häufigsten Iloprost (21-mal, 38%). Iloprost wurde erst 2005 nach Abschluss der oben genannten Studie zugelassen. Das dort verwendete Epoprostenol ist seit 2000 zugelassen. Iloprost kann über einen Vernebler inhalativ verabreicht werden und es wird somit kein spezielles invasives Pumpensystem benötigt und ein stationärer Aufenthalt ist auch nicht immer notwendig.

Fazit: Bei IPAH am häufigsten angewandt werden ERA, gefolgt von PDE5-Inhibitoren. Kalziumkanal-Blocker wurden seltener angewandt. Zusätzlich im Verlauf oder in Kombinationstherapie werden auch Prostazyklin-Derivate eingesetzt.

6.3.2. PH bei einfachen angeborenen Herzfehlern

Eine PAH kann trotz operativer Korrektur eines Herzfehlers weiterhin bestehen bleiben, bzw. nach der Herzoperation Monate bis Jahre danach auftreten, ohne dass ein residueller Shunt vorhanden sein muss. Eine PH kann sich auch nach der operativen Korrektur von kombinierten Shunts und komplexen angeborenen Herzfehlern wie ein kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt oder ein univentrikuläres Herz mit unbehindertem pulmonalem Blutfluss entwickeln. Auch eine Transposition der großen Arterien mit VSD (ohne Pulmonalarterienstenosen) und/oder offenem Ductus arteriosus sind Herzfehler, die operativ korrigiert werden und nach deren Korrektur eine PAH entstehen oder bestehen bleiben kann.

Einfache angeborene Herzfehler wie VSD, ASD oder PDA werden heute in den meisten Fällen zeitig operativ korrigiert (137), dies besagt auch die Handlungsempfehlung der DGPK von 2020 (2). Etwa 3% der Menschen mit einfachen Herzfehlern, die nach der Geburt operiert wurden, erkrankten an einer PH. Eine medikamentöse Behandlung wurde in der vorliegenden Fragebogenstudie nicht abgefragt, da das Patientenkollektiv in den meisten Fällen aus erwachsenen Patienten besteht, die erst postoperativ eine PH entwickelten. Deshalb ist es wichtig, im Follow-up nach Korrektur eines angeborenen Herzfehlers echokardiographisch den Verdacht auf PAH entsprechend zu evaluieren.

Mehrere Studien zu einer medikamentösen Therapie der PH bei angeborenen Herzfehlern belegen deren Effizienz. Zum Beispiel zeigte eine kleine Studie an 7 Patienten aus dem Jahr 2006 des Juan Canalejo Hospitals in A Coruña, dass sowohl eine Therapie mit Sildenafil als auch mit Bosentan die Leistungskapazität bei der 6-Minuten Laufstrecke, eine Verbesserung der Sauerstoffsättigung unter Belastung so wie eine Verbesserung im Borg-Dyspnoe-Index und der WHO-Funktionsklasse bewirkten. (138)

Fazit: Auch wenn unsere Umfrage die Therapie der PH bei einfachen angeborenen Herzfehlern nicht erfasst hat, werden die jungen Patienten entsprechend der Standards behandelt. Das Erkrankungsalter liegt jedoch zumeist erst im jungen Erwachsenenalter. Somit besteht keine Notwendigkeit zum Off-Label-Use und es steht die gesamte Palette der Medikamente zur Verfügung.

6.3.3. Eisenmenger-Syndrom

Als Folge von großen intrakardialen Links-Rechts-Shunts entwickelt sich auf dem Boden der pulmonalen Hyperämie ein erhöhter Lungenwiderstand, der dann wiederum durch irreversible Erhöhung des pulmonal-vaskulären Widerstands eine Shunt-Umkehr verursacht und dadurch eine Hypoxie und chronische Zyanose. Die pulmonale Hypertonie im Stadium des Eisenmenger-Syndroms entwickelt sich auch bei hämodynamisch relevanten, nicht operativ korrigierten angeborenen Herzfehlern. Eine Studie zur Anwendung von Macitentan bei Eisenmenger-Syndrom ist die multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Phase 3 MAESTRO-Studie (Macitentan in Eisenmenger Syndrome to Restore Exercise Capacity) über 16 Wochen mit 226 Teilnehmer in der WHO-Funktionsklasse II und III (primärer Endpunkt: Veränderung der 6-Minuten Gehstrecke; sekundärer Endpunkt: Veränderung der WHO-Funktionsklasse, Borg-Dyspnoe-Index, Lebensqualität) zeigte keine signifikante Verbesserung der Belastungstoleranz (18,3 vs. 19,7 Meter; $p=0,6120$) im Vergleich zu Placebo. Auch in den sekundären Endpunkten brachte eine Therapie mit Macitentan den jungen Patienten keinen deutlichen Vorteil (WHO-Funktionsklasse $p=0,1450$, Borg-Index $p=0,6818$, Fragebogen zur Lebensqualität SF36 $p=0,6431$) (139).

Studien zu Patienten mit Trisomie 21 und Eisenmenger-Syndrom gibt es auch in Bezug auf eine Therapie mit Bosentan (BREATHE-5) Patienten erreichten eine Verbesserung der WHO-Funktionsklasse und einen Erhalt oder eine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke unter Therapie mit Bosentan (140).

Fazit: Die Fragebogenstudie erfasste aus technischen Gründen keine medikamentöse Therapie. Studien zeigten, dass eine Therapie mit Bosentan eine Verbesserung der Symptomatik brachte.

6.3.4. Chronisch persistierende postoperative PH länger als 1 Jahr

Wenn die PAH auch nach der Korrektur eines AHFs oder von Gefäßfehlbildungen ohne hämodynamisch weiterbestehenden oder wiederaufgetretenen Shunt länger als ein Jahr bestehen bleibt, spricht man von chronische persistierender PH.

PDE5-Inhibitoren: Sildenafil wird oft genannt (61-mal).

ERA: Bosentan wurde 32-mal genannt. Auch Macitentan wird mit 20 Angaben häufig gegeben worden.

Die Therapie ist vergleichbar mit der Therapie der IPAH, da sich der klinische Verlauf und die Symptomatik nach der Neonatalperiode in der chronischen Phase nicht von der IPAH unterscheidet.

Fazit: Am häufigsten angewandt wurden ERAs und PDE5-Inhibitoren. Davon am meisten die zugelassenen Wirkstoffe Bosentan und Sildenafil. Kalziumantagonisten wurden seltener angewandt (15-mal), was sich dadurch erklären lässt, dass das Ansprechen auf diese Wirkstoffe im chronischen Verlauf nachlässt. Auch Prostazyklin-Derivate fanden seltener Anwendung (12-mal).

6.3.5. Trisomie 21 ohne Herzfehler

Kinder mit Trisomie 21 ohne CHD haben ein erhöhtes Risiko, eine PH zu entwickeln. Die Inzidenz der PH bei allen Kindern mit Trisomie liegt bei etwa 28%. Bei Kindern mit CHD steigt die Inzidenz bis auf 45%. Die meisten Kinder können der Gruppe 1 der ESC/ERS Guidelines 2022(8) zugeordnet werden. Eine Sonderform der PH im Kindesalter ist die persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN), an der Kinder mit Trisomie 21 häufiger als gesunde Neugeborene leiden. Ebenso sind sie häufiger von pulmonaler Hypoplasie oder intrinsische endotheliale Dysfunktionen betroffen. Komorbiditäten wie obstruktives Schlafapnoe Syndrom (OSAS) oder genetisch bedingte Tracheobronchomalazie, sugblottische Stenosen oder Larynxspalten führen zu einer erhöhten Anfälligkeit für Pneumonien oder chronischer Aspiration. Dies wiederum führt zu einer hypoxisch bedingten Vasokonstriktion der Pulmonalgefäße. Auch Pulmonalvenenstenosen und ein Auswurfstörung aus dem linken Herzen können genetisch bedingt sein und führen ebenfalls zu PH.

In vielen Fällen liegt eine genetische Veränderung in folgenden Genen vor:

Die Antiangiogenese betreffen das *RCAN1*-Gen (Calcineurin-1-Regulator), *COL18a1* (Endostatin) und *APP* (Amyloid Beta Protein). Proinflammatorisch veränderte Gene, die eine endotheliale Dysfunktion verursachen, sind *IFNAR1* (Interferon-alpha/beta-Rezeptor 1), *IFNAR2* (Interferon-alpha/beta-Rezeptor 2), *IFNGR2* (Interferon-gamma-Rezeptor 2) und *IL10RB* (Interleukin-10-Rezeptoruntereinheit beta) (141).

Für Kinder mit Trisomie 21 mit PH ohne CHD gibt es keine speziellen Therapieempfehlungen, die nicht auch auf Kinder ohne Down-Syndrom mit PH zutreffen. Die Behandlung richtet sich nach der zugrundeliegenden Pathophysiologie und der Komorbiditäten, deshalb ist eine gründliche Diagnostik unabdinglich, um die Behandlung und Therapie zielgerichtet anpassen zu können. Laut einer Publikation von Bush und Dunbar aus 2022 (141) wäre es sinnvoll, neue Biomarker für eine frühe Identifikation des Risikos für die Entwicklung einer PH zu bestimmen, denn je früher eine Therapie erfolgt, desto besser ist die Prognose. Um eine PH in der Echokardiographie zu erkennen, muss schon zumindest eine geringe Rechtsherzbelastung vorliegen. Eine Herzkatheteruntersuchung ist invasiv und birgt die entsprechenden Risiken.

Studien zur PH-Therapie bei Kindern mit Down-Syndrom ohne CHD gibt es nur einige wenige, da die Mehrzahl der Patienten einen angeborenen Herzfehler aufweist. Eine Übersicht über die Prävalenz der PH gibt eine Studie aus Indien aus dem Jahr 2021 (142).

Eine Follow-up Studie zu STARTS-1 zur Anwendung von Sildenafil bei Kindern mit Down-Syndrom zeigte, dass Sildenafil keine signifikanten Verbesserungen in Bezug auf mPAP oder PVR brachte. Es wird vermutet, dass Kinder mit Trisomie 21 schlechter auf Sildenafil ansprechen, jedoch gibt es vermutlich ein Bias, weil die Ätiologie der PH bei den behandelten Kindern nicht vollständig geklärt war (143).

Fazit: Unsere Umfrage erfasste aus technischen Gründen keine medikamentöse Therapie. Jedoch ist die zu Grunde liegende Ursache für eine PH bei dieser Patientengruppe sehr heterogen und die Therapie richtet sich nach der jeweilig zugrundeliegenden Entität unabhängig von der bestehenden Trisomie 21.

6.3.6. Dysplastische / hypoplastische Pulmonalgefäße, MAPCA, Z.n. Unifokalisation

Dysplastische oder hypoplastische Pulmonalgefäße haben Frühgeborene noch vor dem Saccularstadium. Gründe für eine Lungenhypoplasie können folgende sein: fetale Hypoxie, kongenitale Zwerchfellhernie, Zwerchfellagenesie, intrathorakale bzw. mediastinale Tumoren, Oligohydramnion, Zwerchfellhochstand bei Intraabdominellen Tumoren oder Aszites, Dysplasien der Thoraxwand, neuromuskuläre Erkrankungen, kongenitaler Chylothorax oder Hydrothorax. Manche frühkindlichen Syndrome beinhalten auch eine mögliche Lungenhypoplasie. Ebenfalls bei Frühgeburtlichkeit besteht die Gefahr, dass Gefäße mechanisch, infektionsbedingt oder O₂-toxisch bei künstlicher Beatmung geschädigt werden und eine Inflammationsreaktion auftritt. Dies wird als bronchopulmonale Dysplasie (BPD) bezeichnet, wenn auch nach der Frühgeburtlichkeitsphase noch Sauerstoffbedarf besteht.

Es zeigte sich, dass überwiegend Sildenafil und Bosentan verwendet werden.

ERA: Bosentan kam 25-mal zur Anwendung (22%), 11-mal wurde auch Macitentan genannt (10%).

Die akute Therapiesituation erfordert meist eine Behandlung mit iNO, so wie bei PPHN angezeigt. Die Therapie der Kinder mit dysplastischen/hypoplastischen Pulmonalgefäßen, BPD und PPHN deckt sich zumeist.

Kinder nach Unifokalisation (Zusammenfassung mehrerer Kollateralarterien mit zentralem Shunt oder RV-PA-Konduit) haben aufgrund der unphysiologischen Histologie der Lungengefäße ein hohes Risiko, eine PH zu entwickeln. MAPCA sind häufig dys- oder hypoplastisch und eng (48). Durch die besondere Struktur entsteht ein veränderter Blutfluss, der zu einer PH führen kann. Die Behandlung ist durch die verminderte oder nicht vorhandene Reaktivität auf die Medikamente erschwert. Daten zur Anwendung der PH-Medikamente spezifisch bei MAPCA oder nach Unifokalisation gibt es bisher nicht, da MAPCA meist in Zusammenhang mit AHF existent sind. Eine Fallstudie aus dem Jahr 2002 berichtet über ein 3-jähriges Mädchen, das mit einer einseitigen Pulmonalatresie erst spät klinisch aufgefallen ist. Aufgrund der fehlenden Klinik wurde dieses Kind nicht interventionell behandelt, jedoch gab der Fall den Anlass, eine Studie zu UAPA-Patienten (Unilateral Absence of Pulmonary Artery) durchzuführen. Eingeschlossen waren 108 Patienten. Etwa 20-25 % der Patienten litten unter PH, keiner davon wurde aber mit PH-Medikamenten therapiert (144). Eine andere Studie zeigte bei 5 Patienten mit Pulmonalatresie oder mit einer Fallot Tetralogie mit MAPCA eine gute Verträglichkeit der Medikamente und eine Verbesserung der Symptomatik. Die Patienten in der Studie haben verschiedene AHF und sind meist operativ vorbehandelt (145). Auch in Deutschland ist laut den Umfrageergebnissen Sildenafil das am häufigsten eingesetzte Medikament bei dys-/hypoplastischen Pulmonalgefäßen, bei MAPCA und nach Unifokalisation.

PDE5-Inhibitoren: Sildenafil ist zur Behandlung zugelassen. Angewendet wurde es 50-mal (45%).

Auch der Einsatz von Ca²⁺-Antagonisten (Amlodipin 8-mal, Nifedipin 6-mal, Diltiazem 1-mal) wurde 15-mal angegeben (13%).

Sildenafil und Ca²⁺-Antagonisten wirken gefäßerweiternd, jedoch sind aufgrund der MAPCAs oder der dys-/hypoplastische Gefäße schlicht zu wenige Gefäße vorhanden, die auf vasodilatatorische Substanzen ansprechen könnten, deswegen ist ein Einsatz dieser Substanzen von fraglicher Relevanz.

Fazit: Trotz des fraglichen Ansprechens der wenigen Blutgefäße kam Sildenafil häufig zum Einsatz. Auch Bosentan wurde häufig angewandt und zeigte in Studien eine verbesserte Symptomatik. Die Anwendung von ERA erscheint sinnvoll, da durch eine Blockierung auch wenig vorhandener Endothelinrezeptoren eine zumindest geringgradige Vasodilatation und damit ein geringerer Lungengefäßwiderstand erreicht werden kann.

6.3.7. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Ein Remodeling und eine Rarefizierung der Lungengefäße unter maschineller Beatmung und durch die Toxizität von O₂ begünstigen die Entstehung einer PH durch die Erhöhung der Resistance. Etwa 25% der Kinder mit BPD entwickeln eine PH (45). Eine 2021 im New England Journal of Medicine erschienene Studie weist auf die unterschiedlichen Vorgänge hin, die eine BPD auslösen können und rät dazu, diese entsprechend der zugrundeliegenden Pathophysiologie zu behandeln. In der Studie wurde festgestellt, dass eine Therapie mit Hydrocortison eine BPD nicht verhindern kann und es keinen Königsweg für die Behandlung einer BPD gibt, sondern dass diese multifaktorielle Erkrankung eine ebenso multifaktorielle Therapie benötigt (146). Eine Studie von Hansmann et al. aus dem Jahr 2021 beschreibt, dass zuerst die zugrunde liegende Lungenerkrankung behandelt werden soll, bevor man die PH therapeutisch angeht. Zugelassene Medikamente sind Sildenafil und Bosentan. Unter dieser Behandlung ist das 2-Jahres-Überleben 95% (147). Therapieempfehlungen zu inhalativen Vasodilatoren gibt auch die European Respiratory Society (ERS) in ihrem Consensus Statement von 2019 (45, 148). Auch die Umfrageergebnisse zeigen, dass BPD mit diesen Medikamenten behandelt wird.

PDE5-Inhibitoren: Am häufigsten wird Sildenafil genannt (74-mal, 50%).

ERA: Bosentan (33-mal, 22%) wird häufiger als Macitentan (7-mal, 5%) genannt.

Ca²⁺-Antagonisten: Amlodipin wurde 12-mal angegeben (8%), Nifedipin 5-mal (3%).

Prostazyklin-Derivate: Iloprost (12-mal, 8%)

Fazit: Die Behandlung der PH bei BPD ist heterogen entsprechend des Auslösers. Am häufigsten kommen Sildenafil und Bosentan zum Einsatz. Zuvor sollte jedoch die zugrundeliegende Erkrankung der Lunge therapeutisch behandelt werden.

6.3.8. Failing Fontan

Nach einer Fontan-Operation erleiden manche Kinder eine Herzinsuffizienz, die eine verminderte Flussgeschwindigkeit durch die Lungenstrombahn bedingt und somit zu Hypoxie mit darauffolgender physiologischer Vasokonstriktion und PH führt. Diese Komplikation u.a. wird als Failing Fontan bezeichnet.

Eine 2021 erschienene Meta-Analyse von 13 randomisierten kontrollierten Studien an 499 Fontanpatienten zeigte, dass die Therapie mit Vasodilatoren keine deutliche Verbesserung in Hinsicht auf den Gefäßwiderstand, die Herzfunktionsparameter und die Lebensqualität brachte. Ebenso zeigte sich eine unveränderte Mortalität. Einzig in Bezug auf die körperliche Leistungsfähigkeit konnte Iloprost eine Verbesserung erzielen (149). Berücksichtigt wurde in dieser Metaanalyse nicht, zu welchem Zeitpunkt nach der Fontan-Operation die Therapieerfolge in die Studien eingegangen waren. Einzelne Studien zeigten sehr wohl eine Verbesserung unterschiedlicher Parameter.

PDE5-Inhibitoren: Die FUEL-Studie aus den USA, Kanada und Korea untersuchte die Anwendung von Udenafil (Fontan Udenafil Exercise Longitudinal), einem neueren PDH5-Hemmer, der zwar nicht die VO₂max, jedoch die Leistungsfähigkeit und die anaerobe Schwelle steigern konnte (150). Udenafil als Alternative zu Sildenafil wurde in der Umfrage nicht als Auswahlmöglichkeit angeboten, da es für Udenafil in Deutschland keine Zulassung gibt, weder für Erwachsene noch für Kinder.

Sildenafil bewirkt bei Fontan-Zirkulation einen verringerten Lungengefäßwiderstand, eine niedrigere NYHA-Funktionsklasse und höhere Leistungsfähigkeit. Bei guter Verträglichkeit ist Sildenafil ein geeigneter Vasodilatator nach der Operation (151, 152). Es wird in Deutschland am häufigsten verwendet (36%, 58-mal).

ERA: Für die Anwendung von Macitentan bei Fontan-Patienten läuft aktuell noch die RUBATO-Studie (Clinical Study Assessing the Efficacy and Safety of Macitentan in Fontan-palliated Subjects, Eudract 2016-003320-23), deren Ergebnisse in Kürze erscheinen sollen. Macitentan wird bei Failing Fontan in Deutschland in 13% (19-mal) der Fälle angegeben.

Die Anwendung des in Deutschland häufiger verwendeten Endothelinrezeptor-Antagonisten Bosentan untersuchte die TEMPO-Studie (Treatment with Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients) mit einem guten Ergebnis sowohl in der Leistungsfähigkeit als auch einer Steigerung der WHO-Funktionsklasse und geringem Nebenwirkungsprofil (117). Bosentan wurde unserer Umfrage nach in 35 Fällen bei Failing Fontan angewandt (25%).

Eine multizentrische, retrospektive Longitudinalstudie aus England aus 2021 evaluierte die Behandlung von 76 Failing Fontan-Patienten unter spezifischer PH-Therapie im Vergleich mit 108 Fontan-Patienten ohne PH-Therapie. Das mittlere Alter der Patienten war 29 Jahre und die Fontan-OP erfolgte durchschnittlich mit 7 Jahren. Das Ergebnis war eine Steigerung der Lebensqualität in 44% und eine Kontrolle über die Herzinsuffizienz in 25%. Eine signifikante Steigerung der WHO-Funktionsklasse ($p=0.01$) wurde ebenso erreicht (51).

Fazit: Es zeigte sich, dass die unterschiedlichen PH-spezifische Medikamente in Deutschland häufig eingesetzt werden, jedoch die Studien ganz unterschiedliche Ergebnisse bezüglich verbesserter Lebensqualität, verbesserter WHO-/NYHA-Funktionsklassen oder verminderter Gefäßwiderstände lieferten. Am häufigsten zur Anwendung kamen PDE5-Inhibitoren und ERA.

6.3.9. Zwerchfellhernie

Kompression und veränderte anatomische Verhältnisse im Thorax führen zu Gefäßhypoplasien und postnataler respiratorischer Insuffizienz und dadurch auch zu Remodeling-Vorgängen der Lungengefäße, was wiederum in einer PH resultiert (153). In schweren Fällen wird therapeutisch neben iNO und Sauerstoff der Einsatz einer ECMO-Therapie erwogen. iNO wird auch in Deutschland leitliniengerecht bei Kindern

mit PH eingesetzt. Jedoch verbessert es nicht die Überlebensrate oder die Notwendigkeit einer ECMO (154). Dies zeigte auch die NINOS Studie von 1997 der Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group (155). Auch zwei kleinere später erfolgte Studien bestätigten dieses Ergebnis (156, 157).

Medikamente, die bei PH in Deutschland bei Zwerchfellhernie zur Anwendung kommen sind Sildenafil (37%, 41-mal), Bosentan (13%, 14-mal), Macitentan (9%, 10-mal) und selten Iloprost, Tadalafil, Amlodipin und Nifedipin. Diese Ergebnisse decken sich mit der spärlichen Literatur (58, 154). Fallserien zeigen, dass Sildenafil den Oxygenierungsindex verbessern kann und die Vaskulopathie der betroffenen Kinder minimieren könnte (158, 159). Säuglinge mit CDH, die einen persistierenden hohen rechtsventrikulären Druck haben profitieren kurz- und langfristig durch die Gabe von Bosentan (160).

Auch bei angeborener Zwerchfellhernie gibt es kein einheitliches Vorgehen bei der Auswahl der medikamentösen Therapie. Ein Nichtansprechen auf die vasodilatatorischen Substanzen aufgrund der veränderten Gefäßstruktur wird von Mous et al. beschrieben (161). Eine noch laufende Studie von Russo et al. untersucht die pränatalen transplazentären Effekte bei mütterlicher Gabe von Sildenafil. Es soll gezeigt werden, ob dadurch ein Remodeling verhindert oder verringert werden kann (162) und somit der Säugling postnatal besser auf die PH-Medikamente anspricht. Es bleibt abzuwarten, welche Neuerungen Forschungsstudien zur Pathophysiologie auf zellulärer Ebene bringen, um eine zielgerechte medikamentöse Therapie auf diesen Grundlagen zu etablieren.

Fazit: Bei einer PH nach Zwerchfellhernie wird am häufigsten Sildenafil eingesetzt. ERA kommen weniger zum Einsatz und nur in Einzelfällen andere medikamentöse Therapien.

6.3.10. CHILD (Childrens Interstitial Lung Disease)

Chronische interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter haben verschiedene Ursachen. Die PH wird hier durch eine Abnahme der Elastizität und dadurch eine erhöhte Resistance ausgelöst. Medikamente, die bei CHILD gegeben werden, beruhen grundsätzlich zuerst einmal auf ihren antiinflammatorischen Eigenschaften. Dies sind Steroide, Hydroxychloroquin oder Azithromycin.

In Deutschland wird bei CHILD am häufigsten Sildenafil (22-mal, 38%) gefolgt von Bosentan (11-mal, 19%) und Macitentan (5-mal, 9%) eingesetzt. Auch Ambrisentan findet Anwendung (3-mal, 5%), wenngleich es für die Behandlung einer PH bei interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) aufgrund einer idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) nicht empfohlen ist (163). Wahrscheinlich beruhte die ILD der mit Ambrisentan behandelten Kinder auf einer anderen Pathophysiologie wie Kollagenosen, Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Histiozytose oder andere. Prostazyklin-Derivate wurden in Deutschland 11-mal (19%) angewandt (Iloprost 5-mal, Epoprostenol 3-mal, Treprostinil 2-mal und Selexipag 1-mal).

Bei IPF wird als Erstlinientherapie Pirfenidon und Nintedanib empfohlen. Pirfenidon hemmt die Fibroblastenproliferation, Nintedanib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), den Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF) und den Platelet Derived Growth Factor (PDGF) hemmt (164). Diese Therapie soll die Entwicklung einer PH verhindern bzw. hinauszögern. Da die Pathophysiologie für die Entstehung der PH bei CHILD nicht abgefragt wurde, kann man nicht entscheiden, ob die eingesetzten Medikamente spezifisch auf die Pathologie ausgesucht wurden oder ob es sich um probatorische Therapieversuche handelt. Es gibt mehrere Studien zur PH bei ILD. Positive Ergebnisse für Sildenafil bei IPF brachte die STEP-IPF-RVSP Studie (165) für die 6-Minuten-Gehstrecke, die Baughman-Studie (166) für Bosentan bei Sarkoidose bezüglich des mPAP, die INCREASE-Studie (167) bei fibrosierender idiopathischer interstitieller Pneumonie mit PH bezüglich der 6-Minuten-Gehstrecke unter inhalativem Treprostinil und die Nathan-Studie bei PF-ILD bezüglich des MVPA unter iNO-Therapie. Bei guter klinischer Diagnostik und Prognose bieten inhalative Therapien einen hoffnungsvollen Therapieansatz bei ILD (168). Diese Studien und Zulassungsstudien für neuere Medikamente laufen aktuell nur an erwachsenen Patienten. Studien zur Therapie der PH bei CHILD an Kindern existieren nicht, deswegen sind zur Behandlung der PH Sildenafil und Bosentan zugelassen, aber nicht spezifisch bei CHILD-PH.

Fazit: Bei CHILD wird am häufigsten Sildenafil (22-mal, 38%) gefolgt von Bosentan (11-mal, 19%) und Macitentan (5-mal, 9%) angewandt.

6.3.11. Mukoviszidose (CF)

Obstruktion und Destruktion des Lungengewebes bei Zystischer Fibrose (CF) führt sekundär zu einer Vasokonstriktion der Pulmonalgefäße und damit in vielen Fällen auch zu einer PAH. Die Prävalenz ist nicht genau bekannt, jedoch zeigte sich bei Kohortenstudien, dass etwa 60% der Patienten mit CF eine PH entwickeln (62). Eine Studie von Le Riboux et al. stellt eine Verbindung zwischen einem mutierten CFTR-Protein und einem proinflammatorischen Phänotyp von Endothelzellen her (169). Außerdem scheint die Mutation auch die Relaxationsfähigkeit der Pulmonalarterien zu beeinflussen (170). Eine Therapieoption ist eine CFTR-Modulatortherapie. Es ist noch nicht bekannt, welche Wirkung diese neuen Medikamente auf die Struktur der Gefäße hat und diese Therapie wurde in der Umfrage nicht abgefragt, dennoch könnte sie der Entstehung einer PH bei Mukoviszidose entgegenwirken (170). Die Annahme, dass Riociguat den Transport der Chloridionen durch den CFTR verbessert, führte zu einer Studie der Bayer-HealthCare. Die Teilnehmer mit einer homozygoten Mutation p.Phe508del (F508del) des *CFTR*-Gens erhielten zusammen mit Riociguat einen CFTR-Modulator. Der Effekt auf den Transporter war nicht signifikant (171). Die Umfrage hat zu den PH-Medikamenten klare Ergebnisse gebracht. Nur wenige Kinder sind wegen einer PH bei Mukoviszidose in Behandlung (9%). Von diesen haben 6 Patienten Sildenafil erhalten, zwei Patienten Macitentan und je einer Bosentan oder Riociguat. Interessanterweise gibt es eine Metaanalyse zur PH bei CF. Dort zeigte sich, dass die

Entwicklung einer PH keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patienten mit CF hat. Jedoch wurde in der Auswertung die Schwere der PH und eine mögliche PH-spezifische medikamentöse Therapie nicht beachtet (172).

Fazit: Nur wenige Patienten mit Mukoviszidose benötigen eine spezifische PH-Therapie. Dann wird jedoch am häufigsten Sildenafil eingesetzt.

6.3.12. Thoraxdeformitäten, chronisch beatmete Patienten und andere (pulmonale) Erkrankungen

Die Deformität des Thorax verursacht eine Kompression der Lungen und des Lungengewebes. Dies führt zu einem eingeschränkten Blutfluß und Umbau der Gefäße und kann auch eine Thrombosierung bewirken. Die Pathophysiologie anderer pulmonaler Erkrankungen kann ebendies auch bewirken und ebenso zu chronischen Entzündungsprozessen und Fibrosierung führen. Angewendet werden hier vor allem PDE5-Inhibitoren (vor allem Sildenafil, 22-mal, 34%) und ERA (13-mal, 21%). Ca²⁺-Antagonisten kommen nicht zum Einsatz.

Fazit: Nur sehr wenige Kinder mit Thoraxdeformitäten werden aufgrund einer PH behandelt. Die meisten werden medikamentös mit Sildenafil oder Bosentan behandelt.

6.4. Kostenerstattung

Die Therapiekosten von spezifischer Pharmakotherapie zur Behandlung der PH sind sehr hoch. Medikamente mit Zulassung finden häufiger Anwendung als Medikamente im Off-Label-Use. Probleme mit der Kostenübernahme ergaben sich aber insgesamt eher selten. Wie mit der Einschätzung der Notwendigkeit des Einsatzes der teuren PH-Medikamente verfahren wird, ist in den einzelnen Bundesländern erfahrungsgemäß durch den Medizinischen Dienst sehr unterschiedlich. Das konnte jedoch mit dieser Umfrage aufgrund der Datenschutzrichtlinien und der Anonymität der Teilnehmer nicht eruiert werden.

Bei privaten Krankenversicherungen bestehen offensichtlich vermehrt Schwierigkeiten. Aufgrund der bedeutsamen Morbidität und Mortalität ist eine spezifische Therapie für die Prognose der Patienten entscheidend. Experten der AG pulmonale Hypertonie der DGPK haben deshalb einen Artikel veröffentlicht, der darauf hinweist, dass Kindern eine spezifische Therapie auch im Off-Label-Use nicht vorenthalten werden dürfe, da dies neben einer Verschlechterung der PH auch zu einem geringeren Überlebensvorteil und darüber hinaus auch zu vermehrten Arztkontakten sowie stationären bzw. Intensivaufenthalten führt.

Fazit: Eine Erstattung der Behandlungskosten durch gesetzliche Krankenkassen ist häufig unproblematisch. Bei privaten Versicherern bestehen vermehrt Schwierigkeiten in der Kostenübernahme.

6.5. Methodik

Das Design eines guten Fragebogens bedarf einer hinreichenden Expertise in Bezug darauf, wie die Fragen gestellt werden und wie der Fragebogen strukturiert wird, um eindeutige Antworten zu erhalten. In den Vorüberlegungen sollte bereits ein Konzept zur Auswertung zu bestehen. Aufgrund personeller Umstrukturierung der Untersuchung gab es hierbei ungeklärte Fragen. Problematisch in der Beantwortbarkeit für die Teilnehmer waren die Fragen nach der Behandlungshäufigkeit, da sich die Befragten erinnern mussten, wie viele Patienten mit PH sie schon behandelt oder diagnostiziert hatten. Bei diesen Fragen ist ein „Bias“ aufgrund von ungenauen Schätzungen nicht auszuschließen.

Gut zu beantworten hingegen waren die dichotomen Fragen, z.B. ob die befragte Person Kinder mit PH behandelt oder diagnostiziert (Antwortmöglichkeit ja oder nein).

Die Fragen nach der Fachrichtung, dem Arbeitsplatz und der Berufserfahrung waren ebenfalls eindeutig und gut zu beantworten.

Formelle Probleme ergaben sich, da bei vielen geschlossenen Fragen eine neutrale Antwortmöglichkeit, z.B. „Weiß ich nicht“ oder „Sonstiges“ fehlte. Es ist davon auszugehen, dass aus diesem Grund einige Teilnehmer die Umfrage abgebrochen haben. Bei eingeschlossenen Teilnehmern, die diese Fragen unbeantwortet ließen, wurde die nicht gegebene Antwort als Enthaltung gewertet.

Zur weiteren Differenzierung wurden 11 offene Fragen gestellt, die aber nur von wenigen Teilnehmern beantwortet wurden.

Inhaltliche Problem gab es bei der Frage nach der Anwendung der Ca²⁺-Antagonisten. Es fehlte die Frage, ob zuvor ein akuter Vasoreagibilitätstest im Herzkatheter gemacht wurde. Erst dann können diese Substanzen gewinnbringend für die Patienten eingesetzt werden.

Bei der Abfrage der einzelnen Medikamente zu den jeweiligen Entitäten wurde nicht nach der medikamentösen Behandlung bei Eisenmenger-Syndrom gefragt und auch nicht bei einer postoperativen PH innerhalb eines Jahres, bei PH bei einfachen angeborenen Herzfehlern, bei anderen chronischen pulmonalen Erkrankungen oder Trisomie ohne Herzfehler aber PH in der Echokardiographie.

Auch sind die Entitäten immer wieder etwas unterschiedlich benannt, was für die Beantwortung durch die Ärzte jedoch aufgrund der Kenntnis der Terminologie keine Schwierigkeit darstellen sollte.

Die Länge des Fragebogens mit 101 Fragen ist für eine Umfrage wahrscheinlich zu ausführlich. In der Pretest-Phase wurde das jedoch nicht negativ angemerkt. Möglicherweise kann dies die Rücklaufquote von 27% teilweise erklären, die für eine Fragebogenaktion aber als gut zu bewerten ist (100). Ebenso sind die Fragen nach dem allgemeinen Teil sehr speziell auf die Behandlung der PH bei Kindern ausgerichtet. Die meisten der befragten Ärzte befassen sich laut unserer Umfrage in ihrer täglichen Arbeit

nicht mit dieser Erkrankung, so dass die Beantwortung abgebrochen wurde, wenn die Fragen zu speziell wurden.

In die Umfragen wurden auch Kinderpulmonologen einbezogen, da PH auch durch Lungenerkrankungen entstehen kann. Die Behandlung und Diagnose der PH werden trotzdem meist durch Kinderkardiologen übernommen. Es haben sich nur 13 Pulmonologen beteiligt (laut BÄK gibt es in Deutschland 94 Kinderpulmonologen), so dass sich kein guter Überblick über diese Fachärzte ergeben hat. Zur Auswertung wurden sie mit den Kardiologen zusammen gruppiert.

Der Arbeitsplatz wurde in der Umfrage in 6 Kategorien unterteilt. Es ergab sich aber ein besseres Gesamtbild durch Zusammenfassung in Ärzte in 3 Gruppen; solche, die in einer Praxis arbeiten, Ärzte, die in einer Klinik ohne Spezialambulanz für PH arbeiten und in solche, die in einer Uniklinik mit Spezialambulanz für PH arbeiten.

Die Signifikanztestung konnten nicht mit einem einfachen Chi-Quadrat-Test durchgeführt werden, da der Stichprobenumfang meist kleiner als 5 war. Dies erforderte die Anwendung eines exakten Fisher-Tests, eines Signifikanztests für unabhängige Variablen der auch weniger als 5 Stichproben zulässt und mehr als drei Gruppen vergleichen kann.

7. Zusammenfassung

Die pulmonale Hypertonie bei Kindern ist eine schwere chronische Erkrankung, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht und unbehandelt schnell zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustands, der Leistungsfähigkeit, sowie im Verlauf nicht selten zum Tod führen kann. Kinder mit pulmonaler Hypertonie werden in Deutschland in Praxen, Kliniken und spezialisierten Zentren diagnostiziert und behandelt. Die jungen Patienten werden vornehmlich in Kinderkliniken ohne PH-Ambulanz oder Praxen diagnostiziert, die Diagnosesicherung und die Therapieentscheidung fällt dann aber zumeist in oder in Absprache mit PH-Zentren, da die Diagnostik, die Therapie und das Follow-up komplex sind und eine ausgeprägte Expertise erfordern. Die Weiterbetreuung findet anschließend wieder in nicht spezialisierten Kliniken und Praxen statt.

Ärzte, die eine PH diagnostizieren und behandeln, haben laut unserer Umfrage mindestens 5 Jahre Berufserfahrung, überwiegend sogar mehr als 10 Jahre.

Die Diagnostik erfolgt entsprechend den Leitlinien der DGPK. Zur Sicherung der Diagnose ist in vielen Fällen eine Herzkatheteruntersuchung unabdingbar. Dennoch diagnostizieren auch Ärzte in Praxen und in Kliniken ohne Spezialzentren eine PH alleinig durch Echokardiographie und nur gelegentlich wird eine Herzkatheteruntersuchung in die Wege geleitet. Nur in den PH-Spezialambulanzen wird häufig eine Herzkatheterdiagnostik initiiert. Zusammenfassend kann man sagen, dass den Ergebnissen unserer Umfrage zufolge bei IPAH, chronischer PH > 1 Jahr, Failing Fontanzirkulation und dys-/hypoplastischen Lungengefäßen immer eine HK-Untersuchung durchgeführt wird. Bei einfachen Herzfehlern, PH nach Zwerchfellhernie, chronischen interstitiellen Lungenerkrankungen, schweren Thoraxdeformitäten, anderen Lungenerkrankungen und Trisomie 21 ohne Herzfehler findet gelegentlich eine Herzkatheteruntersuchung statt, ebenso bei Eisenmenger-Syndrom. Säuglinge mit PH <1 Jahr postoperativ und Kinder mit Mukoviszidose erhalten meist eine Echokardiographie.

Für die Anwendung einer medikamentösen Therapie existieren diverse Consensus Statements, z.B. des European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network, der AHA, der DGPK oder der ERS. Basierend auf diesen Statements wurden zuletzt 2019 Handlungsempfehlungen für eine optimale klinische Versorgung von Kindern und jungen Erwachsenen mit PH zusammengestellt (173).

In der Umfrage haben die Ärzte 1007-mal eine pharmakologische Behandlung der PH durchgeführt. Das in Deutschland laut unserer Umfrage am häufigsten angewandte Medikament ist Sildenafil (391-mal, in 39% aller Medikamentenanwendungen), das bei allen Entitäten eingesetzt wird. Gefolgt wird es von Bosentan (202-mal, in 20% der Fälle mit medikamentöser Therapie), ebenso bei allen Krankheitsbildern. Interessant ist, dass auch Macitentan regelmäßig sehr häufig zur Anwendung kommt (113-mal, in 11% aller Fälle mit medikamentöser Therapie), obwohl es bisher keine Zulassung für die Anwendung bei Kindern hat. Der am meisten verwendete Kalziumantagonist ist Amlodipin (75-mal, 8% aller medikamentösen Therapien), der von den jungen Patienten

gut vertragen wird. Iloprost (58-mal) wird fast ausschließlich bei IPAH (21-mal) und bronchopulmonaler Dysplasie (12-mal) angewandt. Wie die Anwendung erfolgt (als Pumpensystem oder inhalativ), wurde nicht abgefragt.

„Advanced Procedures“ wie Pumpensysteme für Prostazyklin-Derivate, operative Therapien sowie Herz-/Lungentransplantationen wurden von den Teilnehmern als Behandlungsalternativen angegeben.

Probleme mit der Kostenerstattung ergaben sich trotz fehlender Zulassung der meisten Medikamente und der unterschiedlichen Bewertung durch den medizinischen Dienst der Krankenkassen in den Bundesländern nur sehr wenige. Ob die Probleme in Zusammenhang mit dem Versicherungsmodus (private vs. Gesetzliche Krankenkasse) oder dem Wohnort der versicherten Person auftraten, wurde nicht eruiert.

Abschließend lässt sich sagen, dass in Deutschland ausgehend von der vorliegenden Befragung für PH bei Kindern eine hohe Variabilität im diagnostischen und therapeutischen Vorgehen vorhanden ist. Die Umfrageergebnisse decken sich weitestgehend mit den empfohlenen Vorgehensweisen in den Leitlinien der DGPK und mit dem Consensus Statement der Experten. Sehr viele der angewandten Medikamente sind nicht zur Behandlung von Kindern zugelassen (z.B. Amlodipin, Macitentan) und werden trotzdem häufig im Off-Label-Use bei den unterschiedlichen Krankheitsbildern (z.B. IPAH, Zwerchfellhernie, bronchopulmonale Dysplasie) eingesetzt. Studien zu den einzelnen Medikamenten bei unterschiedlichen Entitäten und die Anwendungsformen sind wünschenswert.

8. Fazit

Die pulmonale Hypertonie im Kindesalter ist eine schwere Erkrankung, die eine hohe Expertise und eine regelmäßige Überwachung des Therapieerfolgs erfordert. Die kostenintensive Pharmakotherapie wird zum größten Teil off-label eingesetzt. Jedoch gibt es aktuell kaum Probleme mit der Kostenübernahme durch die Krankenkassen.

Obwohl es Handlungsempfehlungen zu Diagnostik- und Therapiekonzepten gibt, werden diese soweit aus unserer Umfrage ersichtlich immer noch zu wenig umgesetzt. Aufgrund der eingeschränkten Datenlage im pädiatrischen Kollektiv ist eine Erfolgskontrolle über den Benefit durch die Therapien nicht ausreichend definiert. Daher ist es dringend notwendig, Standards zur Indikation, Therapie und vor allem Kontrolle bei den unterschiedlichen Krankheitsbildern zu konsentieren und die Ergebnisse in Registern zu überwachen (z.B. COMPERA Register). Hierdurch könnte die Morbidität und Mortalität verringert und die Zulassung weiterer PH-Medikamente gefördert werden.

9. Anhang

9.1. Unterstützungsschreiben



**Deutsche Gesellschaft für
Pädiatrische Kardiologie und
Angeborene Herzfehler e. V.**

DGPK-Geschäftsstelle - Grafenberger Allee 100 - 40237 Düsseldorf

Klinikum Großhadern
Kinderkardiologie
Herrn Dr. med. Marcus Fischer
Marchioninistr.15
81377 München

- Per E-Mail –

Präsident

Prof. Dr. Nikolaus Haas

Geschäftsführer

Dr. Karl Robert Schirmer

Geschäftsstelle

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Tel: +49 211 602 66 55
Fax: +49 211 602 66 56
E-Mail: kontakt@dgpk.org

18.05.2020

Sehr geehrter Herr Fischer,

herzlichen Dank für Ihre Anfrage bezüglich der von Herrn Prof. Schulze-Neick initiierten Umfrage zum Einsatz von Medikamenten bei Pulmonaler Hypertension und den unterschiedlichen Krankheitsbildern. Die DGPK unterstützt sehr gerne derartige Aktivitäten der einzelnen Arbeitsgemeinschaften und das Thema ist aktuell und wichtig.

Daher möchten wir Ihnen hiermit mitteilen, dass die DGPK diese Umfrage uneingeschränkt unterstützt und hiermit auch alle Mitglieder auffordert, an dieser wichtigen Umfrage teilzunehmen.

Wir würden uns freuen, wenn Sie uns über die Ergebnisse dieser Umfrage zeitnah informieren würden und/oder diese bei einer der nächsten Jahrestagungen vorstellen würden.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Nikolaus Haas
Präsident DGPK

Dr. Karl Robert Schirmer
Geschäftsführer DGPK

PD Dr Astrid Lammers, MD
Oberärztin Klinik für Kardiologie II: Angeborene Herzfehler (EMAH) und Klappenerkrankungen/ Klinik
für Pädiatrische Kardiologie
Fachärztin für Kinder- und Jugendheilkunde, Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin
Spezialambulanz Pädiatrische Pulmonale Hypertension
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster
Tel. 0251- 8347752 Fax. 0251-8343301
Email: Astrid.Lammers@ukmuenster.de

Münster, den 16.4.2020

Sehr geehrte Vorstandsmitglieder der DGPK,

Wir sind alle noch erschüttert durch den plötzlichen unerwarteten Tod von Herrn Prof. Schulze-Neick.

Auf seine Initiative sollte eine nationale Abfrage durchgeführt werden, die vor allem die Praxis des Einsatzes der Medikamente zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie in den verschiedenen Zentren in Deutschland näher beleuchtet. Es soll erhoben werden, welche Medikamente (oder Kombinationen) bei verschiedenen Krankheitsbildern der pulmonalen Hypertonie eingesetzt werden („state of the art“ Evaluation).

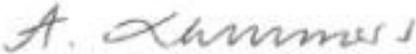
Herr Prof. Schulze-Neick hatte diese Abfrage noch auf unserem letzten AG Treffen im Februar in Wiesbaden vorgestellt. Diese Umfrage wird von der AG Pulmonale Hypertonie in vollem Umfang unterstützt. Dieses bereits im Detail geplante und ausgearbeitete Vorhaben soll nun durch die Mitarbeiter von Herrn Prof. Schulze-Neick in Großhadern (Herr OA Dr. M. Fischer, Frau cand. med. A. DomínguezNieto) übernommen und in seinem Sinne komplettiert werden. Herr Prof. Haas unterstützt dieses Vorhaben selbstverständlich ebenfalls.

Auch Ich möchte als Vorsitzende der AG PH dieses Vorhaben gern unterstützen und dabei helfen, dieses Projekt in seinem Sinne umzusetzen. Wir wären dankbar, wenn wir hierzu auch die formelle Unterstützung durch den Vorstand der DGPK hätten und mit dieser Unterstützung uns dann an die Mitglieder der DGPK wenden könnten. Ich weiß persönlich, dass Herr Prof. Schulze-Neick viel an dieser Umfrage gelegen war. Wir wollen seinen lebenslangen Einsatz und Enthusiasmus für das Gebiet der pulmonalen Hypertonie durch die Realisierung dieses Projekts entsprechend würdigen.

Gern stellen wir Ihnen die kurze Umfrage zur Einsicht vorab zur Verfügung.

Bei Rückfragen wenden Sie sich gern an Herrn Prof. Haas oder an mich.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen.


Astrid Lammers



GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE PNEUMOLOGIE e.V.

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. - Geschäftsstelle
Robert-Koch-Platz 9, 10115 Berlin

Klinikum Großhadern
Kinderkardiologie
Herrn Dr. med. Marcus Fischer
Marchioninistr. 15
81377 München
- per Email an: Marcus.Fischer@med.uni-muenchen.de -

Präsident:
Prof. Dr. med. Matthias Köpp
Inselspital, Universitätsspital Bam
Universitätsklinik für Kinderheilkunde
Freiburgstrasse
CH3010 Bam
Email: matthias.kopp@insel.ch

Berlin, den 04.06.2020

Unterstützung Ihrer Umfrage

Sehr geehrter Herr Fischer,

herzlichen Dank für Ihre Anfrage bezüglich der von Herrn Prof. Schulz-Neick initiierten Umfrage zum Einsatz von Medikamenten bei Pulmonaler Hypertension und den unterschiedlichen Krankheitsbildern.

Die GPP unterstützt sehr gerne derartige Aktivitäten der einzelnen Arbeitsgemeinschaften und das Thema ist aktuell und wichtig. Daher möchten wir Ihnen hiermit mitteilen, dass die GPP diese Umfrage uneingeschränkt unterstützt und ebenfalls alle Mitglieder auffordert, an dieser wichtigen Umfrage teilzunehmen.

Wir würden uns freuen, wenn Sie uns über die Ergebnisse dieser Umfrage zeitnah informieren würden und/oder diese bei einer der nächsten Jahrestagungen vorstellen würden.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Matthias Köpp
Präsident der GPP

Past President: Prof. Dr. med. Antje Schuster, Universitätsklinikum Düsseldorf, Zentrum f. Kinder- und Jugendmedizin, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Tel. 0211 / 8118297, E-Mail: schuster@med.uni-duesseldorf.de

Stellvertr. Präsident: Prof. Dr. med. Philippe Stock, Leitender Arzt Pädiatrie / Stellv. Ärztlicher Direktor, AKK Altonaer Kinderkrankenhaus, Bleickenallee 38, 22763 Hamburg, Tel. 040 / 88908-202, Email: Philippe.Stock@kinderkrankenhaus.net

Schriftführer: Dr. med. Nicolaus Schwerk, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, Tel. 0511/532-9137, Email: schwerk.nicolaus@mh-hannover.de

Schatzmeister: Priv.-Doz. Dr. med. Michael Barker, Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin HELIOS Klinikum Emil von Behring, Walterhöferstr. 11, 14165 Berlin, Tel. 030/ 8102 1175, E-Mail michaelbarker@helios-gesundheit.de

Bankverbindung: Evangelische Bank Kassel, IBAN DE29 5206 0410 0005 0076 90, BIC GENO DEF 1EK1

8.1. Fragebogen

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

Umfrage: Pulmonale Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir alle behandeln als Kinderkardiologen und/oder Kinderpulmonologen in unseren Praxen oder Ambulanzen Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PH) – entweder als primäres Krankheitsbild oder als bedeutsame Sekundärerkrankung. Bei der Verschreibung von Medikamenten, insbesondere der neueren Medikamente wie z.B. Selexipag oder Macitentan ergeben sich häufig erhebliche Probleme hinsichtlich der Genehmigung der Kostenübernahme durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen.

Wir möchten den gegenwärtigen Stand der Behandlung der PH bei Kindern in Deutschland erheben, um die aktuelle Praxis der Versorgung abzubilden.

Wir bitten Sie daher freundlichst, die folgenden wenigen Fragen zu beantworten.

Alle Daten werden vertraulich behandelt. Kommentare und Anregungen werden gewürdigt.

Herzlichen Dank für Ihre Bereitschaft, durch Ihre Teilnahme unser Anliegen zu unterstützen!

Für die Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH)
Dr. Marcus Fischer und Alexandra Domínguez-Nieto



Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

Frage 1: Tätigkeit

Ich bin tätig als

- Kinderkardiologe/in
- Kinderpulmologe/in



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

Frage 1A: Tätigkeit

Ich bin als Kinderkardiologe/in tätig:

- pädiatrische Praxis mit kinderkardiologischem Schwerpunkt
- reine kinderkardiologische Praxis
- Kinderklinik ohne eigene kinderkardiologische Ambulanz
- Kinderklinik mit kinderkardiologischer Ambulanz
- Herzzentrum bzw. Uniklinik ohne Spezialambulanz für PH
- Herzzentrum bzw. Uniklinik mit Spezialambulanz für PH

Ich bin als Kinderkardiologe/in tätig seit

- 0-4 Jahren
- 5-9 Jahren
- 10-19 Jahren
- >20 Jahren



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

Frage 1: Tätigkeit

Ich bin als Kinderpulmonologe/in tätig:

- pädiatrische Praxis mit kinderpulmonologischem Schwerpunkt
- reine kinderpulmonologische Praxis
- Kinderklinik ohne eigene Kinderpulmonologische Ambulanz
- Kinderklinik mit Kinderpulmonologische Ambulanz
- Uniklinik ohne Spezialambulanz für PH
- Uniklinik mit Spezialambulanz für PH

Ich bin als Kinderpulmonologe/in tätig seit

- 0-4 Jahren
- 5-9 Jahren
- 10-19 Jahren
- >20 Jahren



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

Frage 2: DIAGNOSEHÄUFIGKEIT

Diagnostizieren Sie oder diagnostiziert Ihre Klinik/Ambulanz Kinder mit pulmonaler Hypertonie?

- nein
- ja



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

Frage 2: DIAGNOSEHÄUFIGKEIT

Wenn ja, wie oft diagnostizieren Sie eine PH bei Kindern oder Jugendlichen?

- selten (d.h. ca. 0-5/Jahr)
- häufig (d.h. ca. 1-2/Monat)
- regelmäßig (d.h. > 2/Monat)

Wie erfolgt die Diagnosesicherung?

- Diagnosesicherung eigenständig
- Diagnosesicherung mit PH-Spezialambulanz/Zentrum



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

Frage 3: BEHANDLUNG

Behandlung heißt hier in diesem Kontext immer: mit spezifischen pulmonalen Vasodilatoren.

Behandeln Sie oder behandelt Ihre Klinik/Ambulanz Kinder mit pulmonaler Hypertonie?

- nein
- ja



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

Frage 3: BEHANDLUNG

Wenn ja, wie oft behandeln Sie Kinder oder Jugendliche mit einer PH?

- selten (d.h. ca. 0-5/Jahr)
- häufig (d.h. ca. 1-2/Monat)
- regelmäßig (d.h. > 2/Monat)

Wie erfolgt die Therapieentscheidung?

- Therapie wird in der Regel selbständig entschieden
- Therapie nach Absprache mit Zentrum/Spezialambulanz
- Therapie praktisch ausschließlich über Zentrum/Spezialambulanz



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

Frage 4A: DIAGNOSTIK - HERZKATHETER VS ECHO

Der Blutdruck in der Pulmonalarterie wird mittels invasiver Herzkatheterdiagnostik direkt gemessen oder echokardiografisch ausschließlich abgeschätzt. Sie verwenden zur Indikationsstellung zur medikamentösen Behandlung oder Therapieänderung hauptsächlich eine Herzkatheteruntersuchung (HK) oder Echokardiographie (Echo) wie folgt:

	Ausschließlich Echo	gelegentlich HK	Immer HK
Idiopathische (primäre) PH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PH bei einfachen angeborenen Herzfehlern (ASD, VSD, PDA)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PH bei typischem Eisenmenger-Syndrom	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bei Säuglingen peri- bzw. postoperativ mit residueller PH im ECHO <1 Jahr postop	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bei Kindern mit chronisch (>1 Jahr) persistierender postop. PH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bei Kindern mit Trisomie ohne Herzfehler aber PH im ECHO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PH bei dysplastischen/hypoplastischen Pulmonalgefäßen (z.B. nach MAPCA Unifokalisation)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

Frage 4B: DIAGNOSTIK - HERZKATHETER VS ECHO

Der Blutdruck in der Pulmonalarterie wird mittels invasiver Herzkatheterdiagnostik direkt gemessen oder echokardiografisch ausschließlich abgeschätzt.

Sie verwenden zur Indikationsstellung zur medikamentösen Behandlung oder Therapieänderung hauptsächlich eine Herzkatheteruntersuchung (HK) oder Echokardiographie (Echo) wie folgt:

	Ausschließlich Echo	gelegentlich HK	Immer HK
Bei schlecht laufendem Fontan Patienten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PH nach operierter Zwerchfellhernie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PH bei bronchopulmonaler Dysplasie (BPD)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PH bei chronisch interstitieller Lungenerkrankung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PH bei Mukoviszidose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PH bei chronisch beatmeten Patienten oder schweren Thoraxdeformitäten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PH bei anderen chronischen pulmonalen Erkrankungen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

26%

Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

Der erste Teil ist geschafft! Vielen Dank für Ihre bisherige Beantwortung.

In den folgenden Seiten wollen wir nun auf die einzelnen Krankheitsbilder eingehen.

28%

Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

5a) Behandlung idiopathischer pulmonalarterieller Hypertonie (IPAH)

Haben Sie in den letzten 2 Jahren Patienten mit eine IPAH behandelt?

- nein
 ja



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

5a) Behandlung idiopathischer pulmonalarterieller PH (IPAH)

wenn ja, Behandlung der IAPH mit

Sauerstoff

Ca-Antagonisten

Nifedipin

Verapamil

Diltiazem

Amlodipin

PDE 5 Inhibitoren

Sildenafil

Tadalafil

Guanylatcyclase Aktivator

Riociguat

Endothelin-Rez. Antagonisten

Bosentan

Macitentan

Ambrisentan

Prostazyklin-Derivate

Epoprostenol

Treprostinil

Iloprost

Selexipag



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

5b) Behandlung von PH Patienten mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD)

Haben Sie in den letzten 2 Jahren Patienten mit PH aufgrund einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) behandelt?

- nein
 ja



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

5b) Behandlung von Patienten mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD)

wenn ja, Behandlung der BPD mit

Sauerstoff

Ca-Antagonisten

- Nifedipin Verapamil
 Diltiazem Amlodipin

PDE 5 Inhibitoren

- Sildenafil Tadalafil

Guanylatcyclase Aktivator

- Riociguat

Endothelin-Rez. Antagonisten

- Bosentan Macitentan
 Ambrisentan

Prostazyklin-Derivate

- Epoprostenol Treprostinil
 Iloprost Selexipag



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

5c) Behandlung einer PH bei eingeschränkter Fontanzirkulation

Haben Sie in den letzten 2 Jahren Patienten mit PH aufgrund (kompromittierter) Fontanzirkulation behandelt?

- nein
 ja



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

5c) Behandlung einer PH bei eingeschränkter Fontanzirkulation

wenn ja, Behandlung der PH aufgrund Fontanzirkulation mit

Sauerstoff

Ca-Antagonisten

Nifedipin

Verapamil

Diltiazem

Amlodipin

PDE 5 Inhibitoren

Sildenafil

Tadalafil

Guanylatcyclase Aktivator

Riociguat

Endothelin-Rez. Antagonisten

Bosentan

Macitentan

Ambrisentan

Prostazyklin-Derivate

Epoprostenol

Treprostinil

Iloprost

Selexipag



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

5d) Behandlung einer PH durch hypoplastische Lungengefäße wie bei Fallot, Pulmonalatresie, MAPCAS

Haben Sie in den letzten 2 Jahren Patienten mit PH aufgrund hypoplastischer Lungengefäße wie z.B. bei Fallot, Pulmonalatresie, MAPCAS behandelt?

- nein
 ja



Zurück Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

5d) Behandlung einer PH durch hypoplastische Lungengefäße wie bei Fallot, Pulmonalatresie, MAPCAS

wenn ja, womit behandeln Sie Patienten mit PH durch hypoplastische Lungengefäße?

Sauerstoff

Ca-Antagonisten

- Nifedipin Verapamil
 Diltiazem Amlodipin

PDE 5 Inhibitoren

- Sildenafil Tadalafil

Guanylatcyclyase Aktivator

- Riociguat

Endothelin-Rez. Antagonisten

- Bosentan Macitentan
 Ambrisentan

Prostazyklin-Derivate

- Epoprostenol Treprostinil
 Iloprost Selexipag



Zurück Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

5e) Behandlung von Patienten mit postkardiochirurgisch persistierender PH

Haben Sie in den letzten 2 Jahren Patienten mit persistierender PH >1 Jahr nach chirurgischer Korrektur behandelt, z.B. spätkorrigierter VSD oder AV-Kanal?

- nein
 ja



Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

5e) Behandlung von Patienten mit postkardiochirurgisch persistierender PH

wenn ja, womit

Sauerstoff

Ca-Antagonisten

- Nifedipin Verapamil
 Diltiazem Amlodipin

PDE 5 Inhibitoren

- Sildenafil Tadalafil

Guanylatcyclase Aktivator

- Riociguat

Endothelin-Rez. Antagonisten

- Bosentan Macitentan
 Ambrisentan

Prostazyklin-Derivate

- Epoprostenol Treprostinil
 Iloprost Selexipag



Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

5f) Behandlung von Patienten mit PH aufgrund einer operierten Zwerchfellhernie

Haben Sie in den letzten 2 Jahren Patienten mit PH nach operativer Korrektur einer Zwerchfellhernie behandelt?

- nein
 ja



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

5f) Behandlung von Patienten mit PH aufgrund einer operierten Zwerchfellhernie

wenn ja, womit

Sauerstoff

Ca-Antagonisten

- Nifedipin Verapamil
 Diltiazem Amlodipin

PDE 5 Inhibitoren

- Sildenafil Tadalafil

Guanylatcyclase Aktivator

Riociguat

Endothelin-Rez. Antagonisten

- Bosentan Macitentan
 Ambrisentan

Prostazyklin-Derivate

- Epoprostenol Treprostinil
 Iloprost Selexipag



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

5g) Behandlung von Patienten mit PH bei Mukoviszidose (CF)

Haben Sie in den letzten 2 Jahren Patienten mit PH bei CF (Mukoviszidose) behandelt?

- nein
 ja



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

5g) Behandlung von Patienten mit PH bei Mukoviszidose (CF)

wenn ja, Behandlung mit

Sauerstoff

Ca-Antagonisten

Nifedipin

Verapamil

Diltiazem

Amlodipin

PDE 5 Inhibitoren

Sildenafil

Tadalafil

Guanylatcyclyase Aktivator

Riociguat

Endothelin-Rez. Antagonisten

Bosentan

Macitentan

Ambrisentan

Prostazyklin-Derivate

Epoprostenol

Treprostinil

Iloprost

Selexipag



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

5h) Behandlung von Patienten mit PH bei interstitieller Lungenerkrankung (ILD)

Behandlungsbeispiel: Bei einem Patienten mit PH bei ILD (interstitieller Lungenerkrankung) verwende ich prinzipiell folgende Medikamente und habe diese in den beiden letzten Jahren auch eingesetzt:

Haben Sie in den letzten 2 Jahren Patienten mit PH bei ILD behandelt?

- nein
 ja



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

5h) Behandlung von Patienten mit PH bei interstitieller Lungenerkrankung (ILD)

wenn ja, Behandlung mit

Sauerstoff

Ca-Antagonisten

Nifedipin

Verapamil

Diltiazem

Amlodipin

PDE 5 Inhibitoren

Sildenafil

Tadalafil

Guanylatcyclase Aktivator

Riociguat

Endothelin-Rez. Antagonisten

Bosentan

Macitentan

Ambrisentan

Prostazyklin-Derivate

Epoprostenol

Treprostinil

Iloprost

Selexipag



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

5i) Behandlung einer PH bei chronisch beatmeteten Patienten oder schweren Thoraxdeformitäten

Haben Sie in den letzten 2 Jahren einen Patienten behandelt, der eine PH aufgrund einer schweren Thoraxdeformität hatte (z.B. Skoliose) oder chronisch (heim-) beatmet wurde (z.B. Tracheostoma bei Zerebralparese)

- nein
 ja



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

5i) Behandlung einer PH bei chronisch beatmeteten Patienten oder schweren Thoraxdeformitäten

wenn ja, Behandlung mit

Sauerstoff

PDE 5 Inhibitoren

Sildenafil

Tadalafil

Guanylatcyclase Aktivator

Riociguat

Endothelin-Rez. Antagonisten

Bosentan

Macitentan

Ambrisentan

Prostazyklin-Derivate

Epoprostenol

Treprostinil

Iloprost

Selexipag



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

Hurra! Der Großteil der Fragen ist schon erfolgreich beantwortet.

Nun folgt der Endspurt.



Zurück Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

Frage 6A: ANZAHL BEHANDELTEN PATIENTEN

Ich/Wir behandeln zur Zeit (d.h. in den letzten 12 Monaten) etwa diese **Anzahl** (geschätzt) von Patienten mit PH bei:

Idiopathischer PH	<input type="text"/>
angeborenen Herzfehlern	<input type="text"/>
Eisenmenger -Syndrom	<input type="text"/>
Säuglingen peri - oder postoperativ mit residueller PH im ECHO	<input type="text"/>
Kindern mit chronisch-persistierender postoperativer PH	<input type="text"/>
Kindern mit Trisomie ohne Herzfehler aber PH im ECHO	<input type="text"/>
dysplastischen/hypoplastischen Pulmonalgefäßen (z.B. nach MAPCA Unifokalisation)	<input type="text"/>



Zurück Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

Frage 6B: ANZAHL BEHANDELTEN PATIENTEN

Ich/Wir behandeln zur Zeit (d.h. in den letzten 12 Monaten) etwa diese **Anzahl** (geschätzt) von Patienten mit PH bei:

Hinweis auf ein Versagen des Fontan Kreislaufs (Failing Fontan)

Zustand nach Zwerchfellhernie

Bronchopulmonaler Dysplasie (BPD)

chronisch interstitieller Lungenerkrankung

Mukoviszidose

chronisch respiratorischer Insuffizienz (z.B. Heimbeatmung)

anderen chronischen pulmonalen Erkrankungen (z.B. Thoraxdeformation, Skoliose)



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

FRAGE 7: ZUSÄTZLICHE THERAPIEFORMEN

Unter "advanced procedures" verstehen wir folgende zusätzliche Therapieformen:

- Ballonatrioseptektomie (interventionell)
- Potts Shunt (operativ oder interventionell)
- Evaluierung bzw. Listung zur (Herz-) Lungentransplantation
- Lungentransplantation oder Herz-Lungen-Transplantation
- Implantiertes Pumpensystem

Wurden in Ihrer Klinik/Zentrum „advanced procedures“ wegen PH in den letzten 2 Jahren durchgeführt oder betreuen Sie Patienten nach derartigen Eingriffen?

nein

ja



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

FRAGE 7: ZUSÄTZLICHE THERAPIEFORMEN

"Advanced Procedures"

Wenn ja, welche „advanced procedures“ haben Sie in den letzten 3 Jahren durchgeführt?

- Ballonatrioseptektomie (interventionell)
- Potts Shunt (operativ oder interventionell)
- Evaluierung bzw. Listung zur (Herz-) Lungentransplantation
- Lungentransplantation oder Herz-Lungen-Transplantation



Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

FRAGE 7: ZUSÄTZLICHE THERAPIEFORMEN

Zur intravenösen Dauerinfusion kommt bei uns ein implantiertes Pumpensystem zur Anwendung

- nein
- ja



Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

FRAGE 7: ZUSÄTZLICHE THERAPIEFORMEN

Wenn ja, wie oft wird das Pumpensystem eingesetzt?

insgesamt

Name des Pumpensystems

weiß ich nicht

der Name lautet:

Für das Pumpensystem verwenden wir folgende Substanz:

Epoprostenol

Trepostinil

Iloprost



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

Frage 8: Probleme bei Kostenerstattung

Kam es bei der Abrechnung von PH Patienten zu Problemen bei der Kostenerstattung?

nein

ja



Zurück

Weiter

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

Vielen Dank für Ihre Teilnahme.

Wir beabsichtigen, die Ergebnisse dieser Umfrage zeitnah den Mitgliedern der DGPK zur Verfügung zu stellen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Marcus Fischer
Alexandra Domínguez-Nieto



Zurück

Fertig

Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie (AGPH) im Kindesalter

Frage 8: Probleme bei Kostenerstattung

wenn ja, wie oft kam es zu Problemen

Wenn es Problem bei der Kostenerstattung gab, dann betraf es folgende Medikamente:

Ca-Antagonisten

- | | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Nifedipin | <input type="checkbox"/> Verapamil |
| <input type="checkbox"/> Diltiazem | <input type="checkbox"/> Amlodipin |

PDE 5 Inhibitoren

- | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Sildenafil | <input type="checkbox"/> Tadalafil |
|-------------------------------------|------------------------------------|

Guanylatcyclase Aktivator

- Riociguat

Endothelin-Rez. Antagonisten

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Bosentan | <input type="checkbox"/> Macitentan |
| <input type="checkbox"/> Ambrisentan | |

Prostazyklin-Derivate

- | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Epoprostenol | <input type="checkbox"/> Treprostinil |
| <input type="checkbox"/> Iloprost | <input type="checkbox"/> Selexipag |

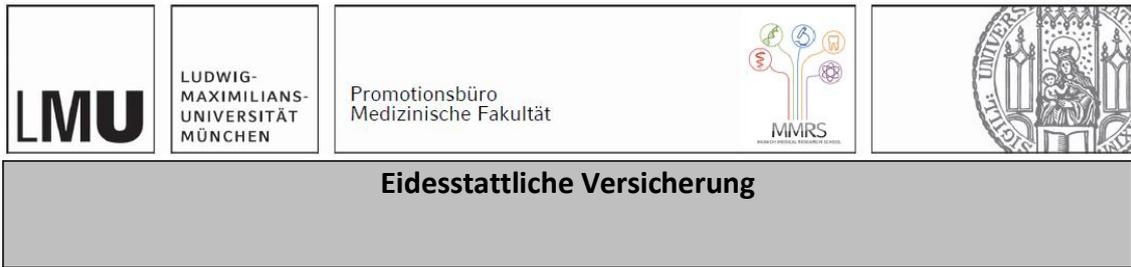
Sonstige



Zurück

Weiter

9.2. Affidavit



Alexandra Sibylla Domínguez-Nieto, geb. 11. März 1974 in München

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

***Aktueller Stand der Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie
bei Kindern und Jugendlichen
in Deutschland***

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 15. März 2024

Alexandra Domínguez-Nieto

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

9.4. Danksagungen

Diese Arbeit möchte ich meinem Vater Professor Dr. Walter Seitz widmen, der kurz vor Fertigstellung an den Folgen einer Operation verstorben ist. Er war mir ein großartiger Vater und hat mich bei all meinen Projekten und Ideen rückhaltlos und voller Vertrauen unterstützt. Danke Papa! Ebenso danke ich meiner Familie, meinen Kindern Paula, Elena, Clara und Luisa und meiner Mutter Bärbl Seitz, die es mir finanziell und zeitlich ermöglicht haben, das Studium der Humanmedizin und diese Promotion zu absolvieren. Viel Rat und Unterstützung erhielt ich von meinem Lebenspartner PD Dr. Peter Reilich, M.A., ein großes Dankeschön für seine Geduld.

Insbesondere gilt mein Dank auch meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Nikolaus Haas für die immer gut gelaunte Betreuung. Insbesondere der konstruktive Austausch und die regelmäßigen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene waren eine große Hilfe für mich und haben mich stets positiv beeinflusst und ermutigt.

Auch danke ich Herrn Dr. Joseph Pattathu für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens. Sowohl die wissenschaftliche Betreuung als auch die Hilfsbereitschaft waren mir stets eine große Unterstützung.

Auch möchte ich dankend an Professor Dr. Ingram Schulze-Neick erinnern, der die Idee zu dieser Arbeit hatte und der leider viel zu früh verstorben ist.

9.5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gene, die mit PH im Kindesalter assoziiert sind.....	19
Abbildung 3 [a]: konzentrische, zwiebelschalenartige Fibrose einer Pulmonalarterie; [b]: netzartig imponierende Residuen eines subtotal organisierten Pulmonalarterienthrombus;	20
Abbildung 4: Anzahl und Schätzung Erwachsener mit angeborenen Herzfehlern von 1970 bis 2029, entnommen aus der Informationsbroschüre des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler (36).....	21
Abbildung 5: Angriffspunkt der Medikamente am Endothel der Gefäße über 3 Hauptwege. Endothelin-Weg: Endothelinrezeptor-Antagonisten verhindern die Bindung von Endothelin-1 am Endothelin-Rezeptor A und B und somit eine Vasokonstriktion.	27
Abbildung 6: Entwicklung von Substanzen, die die Vasokonstriktion herabsetzen. Die Jahreszahl ist das Jahr der Zulassung in Deutschland.	33
Abbildung 7: Erste Seite der Online-Umfrage.....	36

9.6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der Einladungen mit Datum des E-Mail-Versands an die Teilnehmer.....	35
Tabelle 2: Aufteilung der Fragen nach Themengebieten.....	36
Tabelle 3: Anzahl der versandten Fragebögen mit Zustellbarkeit und Anzahl der Antworten.....	39
Tabelle 4: Anzahl der Antworten und deren Einschluss in die Auswertung.....	39
Tabelle 5: Aufteilung der Teilnehmer nach ihren Arbeitsplätzen.....	39
Tabelle 6: Arbeitsplätze der Ärzte, zusammengefasst in 4 Gruppen, da die Anzahl der Ärzte in aufgeschlüsselter Unterteilung (s. Tabelle 6) für die Auswertbarkeit zu gering war.	40
Tabelle 7: Arbeitsplatz der Kinderkardiologen in aufgeschlüsselter Unterteilung.....	40
Tabelle 8: Tätigkeitsdauer Kinderkardiologen in Jahren Berufserfahrung.....	41
Tabelle 9: Arbeitsplatz Kinderpulmonologen in aufgeschlüsselter Unterteilung.....	41
Tabelle 10: Tätigkeitsdauer Kinderpulmonologen in Jahren Berufserfahrung.....	41
Tabelle 11: Anzahl der Teilnehmer, die eine PH diagnostizieren.....	42
Tabelle 12: Diagnosehäufigkeit der PH.....	42
Tabelle 13: Sicherung der Diagnose einer PH in Praxen, Kliniken und Spezialambulanzen.....	42
Tabelle 14: Anzahl der Ärzte, die eine PH behandeln.....	43
Tabelle 15: Häufigkeit der Behandlung einer PH in Praxen, Kliniken und Spezialambulanzen.....	43
Tabelle 16: Wie wird eine Therapieentscheidung getroffen? Anzahl der Entscheidung gesamt.	43
Tabelle 17: Treffen der Therapieentscheidung. Anzahl aufgeteilt nach den Versorgungseinrichtungen der Ärzte.....	44
Tabelle 18: Diagnostik bei idiopathischer pulmonalarterieller Hypertonie (IPAH) an den drei verschiedenen Versorgungseinrichtungen.....	45
Tabelle 19: Behandlungshäufigkeit der IPAH in den letzten beiden Jahren.....	46
Tabelle 20: Diagnostik der PH bei einfachen angeborenen Herzfehlern, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung.....	47

Tabelle 21: Diagnostik der PH bei Eisenmenger-Syndrom, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung	48
Tabelle 22: Diagnostik der PH < 1 Jahr peri- oder postoperativ, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung	49
Tabelle 23: Diagnostik der chronischen PH, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung	50
Tabelle 24: Behandlungshäufigkeit der chronischen PH	51
Tabelle 25: Diagnostik der PH bei Trisomie 21, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung.....	52
Tabelle 26: Diagnostik der PH bei BPD.....	53
Tabelle 27: Behandlungshäufigkeit der PH bei BPD.....	54
Tabelle 28: Diagnostik der PH bei dysplastischen Lungengefäßen, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung	55
Tabelle 29: Behandlungshäufigkeit der PH bei dysplastischen Lungengefäßen.....	56
Tabelle 30: Diagnostik der PH bei schlecht laufendem Fontan, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung	57
Tabelle 31: Behandlungshäufigkeit der PH bei schlecht laufendem Fontan	58
Tabelle 32: Diagnostik der PH nach operierter Zwerchfellhernie, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung	59
Tabelle 33: Behandlungshäufigkeit der PH nach operierter Zwerchfellhernie.....	60
Tabelle 34: Diagnostik der PH bei CHLD, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung	61
Tabelle 35: Behandlungshäufigkeit der PH bei CHLD.....	62
Tabelle 36: Diagnostik der PH bei Mukoviszidose, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung	63
Tabelle 37: Behandlungshäufigkeit der PH bei Mukoviszidose	64
Tabelle 38: Diagnostik der PH bei chronisch beatmeten Kindern oder schweren Thoraxdeformitäten, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung	65
Tabelle 39: Behandlungshäufigkeit der PH bei Thoraxdeformitäten.....	66
Tabelle 40: Diagnostik der PH bei anderen chronischen pulmonalen Erkrankungen, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung.....	67
Tabelle 41: Anzahl der Verordnungen von Medikamenten gesamt und aufgeteilt nach den Stoffgruppen je Entität	68
Tabelle 42: Anzahl der Verordnungen einzelner Medikamente bei den jeweiligen Entitäten (Anzahl und prozentual),	69

9.7. Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Diagnostik (gelegentlich Herzkatheter (HK), immer HK oder Echokardiographie) der PH bei den verschiedenen Entitäten in prozentualem Anteil	44
Diagramm 2: Diagnostik der IPAH an den 3 verschiedenen Versorgungseinrichtungen, grafische Darstellung	45
Diagramm 3: <i>Medikamentengabe bei IPAH, Grün: Substanzen mit Zulassung</i>	46
Diagramm 4: Diagnostik der PH bei einfachen angeborenen Herzfehlern, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung), grafische Darstellung.....	47
Diagramm 5: Diagnostik der PH bei Eisenmenger-Syndrom, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung	48
Diagramm 6: Diagnostik der PH < 1 Jahr peri- oder postoperativ, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung	49

Diagramm 7: Diagnostik der chronischen PH, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung	50
Diagramm 8: Medikamentengabe bei chronischer PH in Prozent und absoluter Anzahl, Grün: Substanzen mit Zulassung	51
Diagramm 9: Diagnostik der PH bei Trisomie 21, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung	52
Diagramm 10: Diagnostik der PH bei BPD nach Versorgungseinrichtung (3 Gruppen), grafische Darstellung	53
Diagramm 11: Medikamentengabe bei PH bei BPD, Grün: Substanzen mit Zulassung	54
Diagramm 12: Diagnostik der PH bei dysplastischen Lungengefäßen, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung.....	55
Diagramm 13: Medikamentengabe bei dysplastischen Lungengefäßen, Grün: Substanzen mit Zulassung	56
Diagramm 14: Diagnostik der PH bei schlecht laufendem Fontan, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung	57
Diagramm 15: Medikamentengabe bei schlecht laufendem Fontan, Grün: Substanzen mit Zulassung.....	58
Diagramm 16: Diagnostik der PH nach operierter Zwerchfellhernie, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung.....	59
Diagramm 17: Medikamentengabe bei PH nach operierter Zwerchfellhernie, Grün: Substanzen mit Zulassung	60
Diagramm 18: Diagnostik der PH bei CHILD, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung	61
Diagramm 19: Medikamentengabe bei PH bei CHILD, Grün: Medikamente mit Zulassung	62
Diagramm 20: Diagnostik der PH bei Mukoviszidose, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung	63
Diagramm 21: Medikamentengabe bei PH bei Mukoviszidose, Grün: Substanzen mit Zulassung	64
Diagramm 22: Diagnostik der PH bei chronisch beatmeten Patienten oder schweren Thoraxdeformitäten, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung.....	65
Diagramm 23: Medikamentengabe bei PH bei chronisch beatmeten Patienten oder schweren Thoraxdeformitäten, Grün: Substanzen mit Zulassung	66
Diagramm 24: Diagnostik der PH bei anderen chronischen pulmonalen Erkrankungen, aufgeschlüsselt nach Versorgungseinrichtung, grafische Darstellung	67
Diagramm 25: Gesamtzahl Anwendungen der Medikamente bei PH, Grün: Substanzen mit Zulassung.....	70
Diagramm 26: Anzahl der Advanced Procedures bei allen Teilnehmern	70
Diagramm 27: Probleme bei Kostenübernahme, Absolute Zahlen; Grün: Medikamente mit Zulassung.....	71

9.8. Literaturverzeichnis

1. Opitz C. Pulmonale Hypertonie: Was ist neu? *Deutsches Ärzteblatt*. 2017;114.
2. Apitz CK-F, R.; Kemmerer, H.; Gorenflo, M.; Lammers, A.; S2k LL Pulmonale Hypertonie 2020. 2020.
3. Michel-Behnke I, Bauer J, Thul J, Will A, Hagel K-J, Dapper F, et al. Pulmonale Hypertension im Kindes- und Jugendalter: Möglichkeiten der Langzeitbehandlung. *Dtsch Arztebl International*. 1997;94:917-.
4. Hansmann G. Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(20):2551-69.
5. Apitz C, Lammers AE. Pediatric pulmonary hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(4):1023-7.
6. Hansmann G, Apitz C, Abdul-Khaliq H, Alastalo TP, Beerbaum P, Bonnet D, et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016;102 Suppl 2:ii86-100.
7. Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic 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 Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016;102 Suppl 2:ii23-9.
8. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022.
9. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
10. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. [2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. *Kardiol Pol*. 2015;73(12):1127-206.
11. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015;132(21):2037-99.
12. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
13. WAGENVOORT CA. Vasoconstriction and Medial Hypertrophy in Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 1960;22(4):535-46.
14. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2018;360:j5492.
15. Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, Weber KT, Janicki JS, Rubin E, et al. Primary pulmonary hypertension. Vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents. *Circulation*. 1989;80(5):1207-21.
16. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RM, Bonnet D, Fleming TR, et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D117-26.
17. Haworth SG. PULMONARY HYPERTENSION IN THE YOUNG. *Heart*. 2002;88(6):658-64.
18. Allen KM, Wharton J, Polak JM, Haworth SG. A study of nerves containing peptides in the pulmonary vasculature of healthy infants and children and of those with pulmonary hypertension. *Br Heart J*. 1989;62(5):353-60.
19. Johnson WHM, J. H. *Pediatric Cardiology: The Essential Pocket Guide Chapter 3 Classification and physiology of_ congenital heart disease in children*. Pediatric cardiology2014.
20. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task

- Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119.*
21. Al-Naamani K, Hijal T, Nguyen V, Andrew S, Nguyen T, Huynh T. Predictive values of the electrocardiogram in diagnosing pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2008;127(2):214-8.
 22. Low AT, Medford AR, Millar AB, Tulloh RM. Lung function in pulmonary hypertension. *Respir Med.* 2015;109(10):1244-9.
 23. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, Greiner S, Grunig E, Hager A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:11-9.
 24. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jais X, Humbert M, Roisman G. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest.* 2013;143(1):47-55.
 25. Augustine DX, Coates-Bradshaw LD, Willis J, Harkness A, Ring L, Grapsa J, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract.* 2018;5(3):G11-G24.
 26. Koestenberger M, Apitz C, Abdul-Khaliq H, Hansmann G. Transthoracic echocardiography for the evaluation of children and adolescents with suspected or confirmed pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and D6PK. *Heart.* 2016;102 Suppl 2:ii14-22.
 27. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
 28. Hoepfer MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grunig E, Schranz D, Rosenkranz S, et al. [Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: European guidelines 2009]. *Pneumologie.* 2010;64(7):401-14.
 29. Pattathu J, Gorenflo M, Hilgendorff A, Koskenvuo JW, Apitz C, Hansmann G, et al. Genetic testing and blood biomarkers in paediatric pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart.* 2016;102 Suppl 2:ii36-41.
 30. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
 31. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2361-76.
 32. Jonigk D, Hoepfer MM, Kreipe H, Langer F. [Histopathological aspects of pulmonary hypertension]. *Pathologe.* 2012;33(3):183-91.
 33. Brida M, Gatzoulis MA. Adult congenital heart disease: Past, present and future. *Acta Paediatr.* 2019;108(10):1757-64.
 34. Brida M, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease. *Heart.* 2018;104(19):1568-74.
 35. Neidenbach R, Achenbach S, Andonian C, Beckmann J, Biber S, Dittrich S, et al. [Medical care of adults with congenital heart diseases : Present and future]. *Herz.* 2019;44(6):553-72.
 36. <DHS_EMALH_Informationsbroschuere.pdf>.
 37. Arvanitaki A, Giannakoulas G, Baumgartner H, Lammers AE. Eisenmenger syndrome: diagnosis, prognosis and clinical management. *Heart.* 2020;106(21):1638-45.
 38. Boffa JM. *msd Manuals 2018 [06.05.2020]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/pädiatrie/angeborene-herzfehler/eisenmenger-syndrom>.*

39. Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Clin Perinatol.* 2021;48(3):595-618.
40. Bush D, Galambos C, Dunbar Ivy D. Pulmonary hypertension in children with Down syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(3):621-9.
41. Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(3):F223-8.
42. Latham GJ, Yung D. Current understanding and perioperative management of pediatric pulmonary hypertension. *Paediatr Anaesth.* 2019;29(5):441-56.
43. LKH-Villach AfK-uJ. Bronchopulmonale Dysplasie homepage2020.
44. Bland RD. Neonatal chronic lung disease in the post-surfactant era. *Biol Neonate.* 2005;88(3):181-91.
45. Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC, Kourembanas S, Austin ED, Koestenberger M, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2020.
46. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. *The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart.* 2016;102 Suppl 2:ii49-56.
47. Norgaard MA, Alphonso N, Cochrane AD, Menahem S, Brizard CP, d'Udekem Y. Major aorto-pulmonary collateral arteries of patients with pulmonary atresia and ventricular septal defect are dilated bronchial arteries. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(5):653-8.
48. Thiene G, Frescura C, Bini RM, Valente M, Gallucci V. Histology of Pulmonary Arterial Supply in Pulmonary Atresia with Ventricular Septal Defect. *Circulation.* 1979;60:1066-74.
49. Sharma S, Kothari SS, Krishnakumar R, Saxena A, Sharma R, Taneja K, et al. Systemic-to-Pulmonary Artery Collateral Vessels and Surgical Shunts in Patients with Cyanotic Congenital Heart Disease. *American Journal of Roentgenology.* 1995;164.
50. Haworth SG, Macartney FJ. Growth and development of pulmonary circulation in pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries. *British Heart Journal.* 1980;44(1):14-24.
51. Constantine A, Dimopoulos K, Jenkins P, Tulloh RMR, Condliffe R, Jansen K, et al. Use of Pulmonary Arterial Hypertension Therapies in Patients with a Fontan Circulation: Current Practice Across the United Kingdom. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(1):e023035.
52. d'Udekem Y, Iyengar AJ, Cochrane AD, Grigg LE, Ramsay JM, Wheaton GR, et al. The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes. *Circulation.* 2007;116(11 Suppl):I157-64.
53. Egbe AC, Connolly HM, Miranda WR, Ammash NM, Hagler DJ, Veldtman GR, et al. Hemodynamics of Fontan Failure: The Role of Pulmonary Vascular Disease. *Circ Heart Fail.* 2017;10(12).
54. Binotto MA, Maeda NY, Lopes AA. Altered endothelial function following the Fontan procedure. *Cardiol Young.* 2008;18(1):70-4.
55. Zongtao Y, Huishan W, Zengwei W, Hongyu Z, Minhua F, Xinmin L, et al. Experimental study of nonpulsatile flow perfusion and structural remodeling of pulmonary microcirculation vessels. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;58(8):468-72.
56. Schleiger A, Ovrouski S, Peters B, Schubert S, Photiadis J, Berger F, et al. Treatment strategies for protein-losing enteropathy in Fontan-palliated patients. *Cardiol Young.* 2020;30(5):698-709.
57. Wischmann P, Keymel S, Kelm M, Kruger S. Bronchitis Plastica - Acute Dyspnea and Branching Airway Casts. *Pneumologie.* 2017;71(10):681-3.
58. Gupta VS, Harting MT. Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension. *Seminars in Perinatology.* 2020;44(1):151167.
59. Bush A, Griese M, Seidl E, Kerem E, Reu S, Nicholson AG. Early onset children's interstitial lung diseases: Discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity? *Paediatr Respir Rev.* 2019;30:65-71.

60. Griese M, Irnstetter A, Hengst M, Burmester H, Nagel F, Ripper J, et al. Categorizing diffuse parenchymal lung disease in children. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:122.
61. Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax.* 2015;70(11):1078-84.
62. Ratjen F. Pulmonary artery hypertension: an underrated disease manifestation in cystic fibrosis? *The Lancet Respiratory Medicine.* 2016;4(8):596-8.
63. Hughes JM. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: clinical implications. *Eur Respir J.* 2016;47(1):31-4.
64. Bowyer JJ. Effect of Long Term Oxygen Treatment. *Heart.* 1986;55:385-90.
65. Howell K, Ooi H, Preston R, McLoughlin P. Structural basis of hypoxic pulmonary hypertension: the modifying effect of chronic hypercapnia. *Exp Physiol.* 2004;89(1):66-72.
66. Kam CW, Ruiz FE. Opportunities and challenges of pharmacotherapy for pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(3):593-613.
67. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie : vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden; [Markierung der Prüfungsfakten des "Hammerexamens" bis 04/2008; Therapieempfehlungen deutscher und internationaler Fachgesellschaften; umfassende Dosierungen].* 17. Aufl. ed. Pulheim: Selbstverl. des Verf.; 2009.
68. Beghetti M, Gorenflo M, Ivy DD, Moledina S, Bonnet D. Treatment of pediatric pulmonary arterial hypertension: A focus on the NO-sGC-cGMP pathway. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(10):1516-26.
69. Cohen JL, Nees SN, Valencia GA, Rosenzweig EB, Krishnan US. Sildenafil Use in Children with Pulmonary Hypertension. *J Pediatr.* 2019;205:29-34 e1.
70. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2012;125(2):324-34.
71. Ivy D, Bonnet D, Berger RMF, Meyer GMB, Baygani S, Li B, et al. Efficacy and safety of tadalafil in a pediatric population with pulmonary arterial hypertension: phase 3 randomized, double-blind placebo-controlled study. *Pulm Circ.* 2021;11(3):20458940211024955.
72. Spreemann T, Bertram H, Happel CM, Kozlik-Feldmann R, Hansmann G. First-in-child use of the oral soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2018;8(1):2045893217743123.
73. Ghofrani H-A, Grimminger F, Grünig E, Huang Y, Jansa P, Jing Z-C, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2016;4(5):361-71.
74. Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, Anstrom KJ, Butler J, Voors AA, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Efficacy and Safety of the Oral Soluble Guanylate Cyclase Stimulator: The VICTORIA Trial. *JACC Heart Fail.* 2018;6(2):96-104.
75. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev.* 2016;68(2):357-418.
76. Avitabile CM, Vorhies EE, Ivy DD. Drug Treatment of Pulmonary Hypertension in Children. *Paediatr Drugs.* 2020;22(2):123-47.
77. Martinho S, Adao R, Leite-Moreira AF, Bras-Silva C. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Pathophysiological Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches. *Front Pediatr.* 2020;8:342.
78. Werther JN, Karen. Endothelin-Antagonisten: Mehr Lebensqualität für PAH-Patienten. *Pharmazeutische Zeitung.* 2017.

79. Maneenil G. Effect of bosentan therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics and Neonatology*. 2018;59:58-64.
80. Berger RMF, Gehin M, Beghetti M, Ivy D, Kusic-Pajic A, Cornelisse P, et al. A bosentan pharmacokinetic study to investigate dosing regimens in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension: FUTURE-3. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(8):1734-44.
81. Valerio CJ, Coghlan JG. Bosentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension with the focus on the mildly symptomatic patient. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:607-19.
82. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346(12):896-903.
83. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24(3):353-9.
84. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73(4):372-82.
85. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, et al. Bosentan Therapy in Patients With Eisenmenger Syndrome. *Circulation*. 2006;114(1):48-54.
86. Belge C, Delcroix M. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the dual endothelin receptor antagonist macitentan: clinical evidence and experience. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466618823440.
87. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-18.
88. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2008;117(23):3010-9.
89. Mitchell JA, Kirkby NS. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2019;176(8):1038-50.
90. Kobsar AL, Koessler J, Rajkovic MS, Brunner KP, Steigerwald U, Walter U. Prostacyclin receptor stimulation facilitates detection of human platelet P2Y(12) receptor inhibition by the PFA-100 system. *Platelets*. 2010;21(2):112-6.
91. Haas NA, Schulze-Neick I, Lange PE. Intratracheal prostacyclin for resuscitation in primary pulmonary hypertension. *The Lancet*. 1995;346(8975):643.
92. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-9.
93. Feldman J, Habib N, Radosevich J, Dutt M. Oral treprostinil in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2017;18(15):1661-7.
94. Geerdink LM, Bertram H, Hansmann G. First-in-child use of the oral selective prostacyclin IP receptor agonist selexipag in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2017;7(2):551-4.
95. Gore R, Chugh PK, Tripathi CD, Lhamo Y, Gautam S. Pediatric Off-Label and Unlicensed Drug Use and Its Implications. *Curr Clin Pharmacol*. 2017;12(1):18-25.
96. Bücheler R, Meisner C, Kalchthaler B, Gleiter CH. Off-label" Verschreibung von Arzneimitteln in der ambulanten Versorgung von Kindern und Jugendlichen. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002;127:p.2551-7
97. Vanhie E, VandeKerckhove K, Haas NA, De Wolf D. Atrial flow regulator for drug-resistant pulmonary hypertension in a young child. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97(6):E830-E4.
98. Labombarda F, Maragnes P, Dupont-Chauvet P, Serraf A. Potts anastomosis for children with idiopathic pulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(8):1143-5.
99. Bundesärztekammer. Statistik 2020 BÄK. 2020.
100. Theobald A, Dreyer M, Starsetzki T. Online-Marktforschung. Theoretische Grundlagen und praktische Erfahrungen. 2003;2:55-71.

101. Menon V, Muraleedharan A. Internet-based surveys: relevance, methodological considerations and troubleshooting strategies. *Gen Psychiatr.* 2020;33(5):e100264.
102. Sitbon O, Humbert M, Jagot J, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal.* 1998;12(2):265-70.
103. Flynn JT, Newburger JW, Daniels SR, Sanders SP, Portman RJ, Hogg RJ, et al. A randomized, placebo-controlled trial of amlodipine in children with hypertension. *J Pediatr.* 2004;145(3):353-9.
104. Caicedo L, Hopper RK, Garcia H, Ivy DD, Haag D, Fineman J, et al. EXPRESS: Acute Vasoreactivity Testing in Pediatric Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: an international Survey on Current Practice. *Pulm Circ.* 2019;2045894019857533.
105. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Iosif V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005;111(23):3105-11.
106. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, Layton G, Konourina I, Zhang M, et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naive pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2014;129(19):1914-23.
107. <revatio-epar-product-information_de.pdf>.
108. Dhariwal AK, Bavdekar SB. Sildenafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *J Postgrad Med.* 2015;61(3):181-92.
109. Becker K, Uebing A, Hansen JH. Pulmonary vascular disease in Fontan circulation-is there a rationale for pulmonary vasodilator therapies? *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(4):1111-21.
110. Sabri MR, Bigdelian H, Hosseinzadeh M, Ahmadi A, Ghaderian M, Shoja M. Comparison of the therapeutic effects and side effects of tadalafil and sildenafil after surgery in young infants with pulmonary arterial hypertension due to systemic-to-pulmonary shunts. *Cardiology in the Young.* 2017;27(9):1686-93.
111. Garcia Aguilar H, Gorenflo M, Ivy DD, Moledina S, Castaldi B, Ishida H, et al. Riociguat in children with pulmonary arterial hypertension: The PATENT-CHILD study. *Pulm Circ.* 2022;12(3):e12133.
112. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, Chang SA, Corris PA, Gibbs JSR, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(6):573-84.
113. Carter N. Bosentan in Paediatric Patients with PAH. *Pediatr Drugs.* 2010;12 (1):63-73.
114. Aypar E, Alehan D, Karagoz T, Aykan HH, Ertugrul I. Clinical efficacy and safety of switch from bosentan to macitentan in children and young adults with pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Young.* 2018;28(4):542-7.
115. Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarie JC, Brand M, Rosenberg D, Barst RJ. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am J Cardiol.* 2010;106(9):1332-8.
116. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):697-704.
117. Lu T, Tang M, Wu Z, Huang C. Bosentan Therapy in a Patient with Failed Fontan Procedure: A Case Report. *Heart Surg Forum.* 2019;22(3):E213-e4.
118. Takatsuki S, Rosenzweig EB, Zuckerman W, Brady D, Calderbank M, Ivy DD. Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(1):27-34.
119. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest.* 2012;142(6):1383-90.

120. Scott LJ. *Selexipag: First Global Approval. Drugs.* 2016;76(3):413-8.
121. Gallotti R, Drogalis-Kim DE, Satou G, Alejos J. *Single-Center Experience Using Selexipag in a Pediatric Population. Pediatr Cardiol.* 2017;38(7):1405-9.
122. Numata R, Takigiku K, Takei K. *Clinical impact of subcutaneous treprostinil in trisomy 21 patient with pulmonary arterial hypertension associated with CHD. Cardiol Young.* 2022;1-3.
123. Nakamura K, Akagi S, Ogawa A, Kusano KF, Matsubara H, Miura D, et al. *Pro-apoptotic effects of imatinib on PDGF-stimulated pulmonary artery smooth muscle cells from patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol.* 2012;159(2):100-6.
124. Boehm M, Tian X, Ali MK, Mao Y, Ichimura K, Zhao M, et al. *Improving Right Ventricular Function by Increasing BMP Signaling with FK506. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 2021;65(3):272-87.
125. Spiekerkoetter E, Sung YK, Sudheendra D, Bill M, Aldred MA, Veerdonk MCvd, et al. *Low-Dose FK506 (Tacrolimus) in End-Stage Pulmonary Arterial Hypertension. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2015;192(2):254-7.
126. Lee MH, Mickael C, Graham BB. *Two Birds with One Stone: Helping the Pulmonary Arteries and the Right Ventricle by Targeting BMPR2 Signaling. Am J Respir Cell Mol Biol.* 2021;65(3):233-5.
127. Li C LP, Tang DD, Song R, Zhang YQ, Lei S, Wu SJ. . *Targeting the RhoA-ROCK pathway to regulate T-cell homeostasis in hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension. Pulm Pharmacol Ther* 2018;2018 Jun;50:111-122.
128. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, et al. *Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J.* 2019;53(1).
129. Dierick F, Solinc J, Bignard J, Soubrier F, Nadaud S. *Progenitor/Stem Cells in Vascular Remodeling during Pulmonary Arterial Hypertension. Cells.* 2021;10(6).
130. Pu X, Du L, Hu Y, Fan Y, Xu Q. *Stem/Progenitor Cells and Pulmonary Arterial Hypertension. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):167-78.
131. Hansmann G, Apitz C, Humpl T, Koestenberger M, Michel-Behnke I, Schulze-Neick I, et al. *Dringende Notwendigkeit des Off-label-Einsatzes von PAH-Medikamenten und deren Erstattung bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie (Lungenhochdruck). Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2020;168(8):733-8.
132. Alvarez-Fuente M, Garrido-Lestache E, Rivero N, Centella T, Lamas MJ, Perez-Caballero C, et al. *Implantable LENUS pro pump for treprostinil infusion in three pediatric patients. Pediatr Pulmonol.* 2020;55(5):1254-8.
133. Richter MJ, Harutyunova S, Bollmann T, Classen S, Gall H, Gerhardt Md F, et al. *Long-term safety and outcome of intravenous treprostinil via an implanted pump in pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant.* 2018;37(10):1235-44.
134. Lancaster TS, Shahanavaz S, Balzer DT, Sweet SC, Grady RM, Eghtesady P. *Midterm outcomes of the Potts shunt for pediatric pulmonary hypertension, with comparison to lung transplant. J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;161(3):1139-48.
135. Albinni S, Pavo I, Kitzmueller E, Michel-Behnke I. *Macitentan in infants and children with pulmonary hypertensive vascular disease. Feasibility, tolerability and practical issues - a single-centre experience. Pulm Circ.* 2021;11(1):2045894020979503.
136. Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, Maislin G, Barst RJ. *Outcomes in Children With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation.* 2004;110(6):660-5.
137. Tsuda T, Davies RR, Radtke W, Pizarro C, Bhat AM. *Early Surgical Closure of Atrial Septal Defect Improves Clinical Status of Symptomatic Young Children with Underlying Pulmonary Abnormalities. Pediatr Cardiol.* 2020;41(6):1115-24.
138. Raposo-Sonnenfeld I, Otero-González I, Blanco-Aparicio M, Ferrer-Barba Á, Medrano-López C. *Treatment With Sildenafil, Bosentan, or Both in Children and Young People With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension and Eisenmenger's Syndrome. Revista Española de Cardiología (English Edition).* 2007;60(4):366-72.

139. Gatzoulis MA, Landzberg M, Beghetti M, Berger RM, Efficace M, Gesang S, et al. Evaluation of Macitentan in Patients With Eisenmenger Syndrome. *Circulation*. 2019;139(1):51-63.
140. Serino G, Guazzi M, Micheletti A, Lombardi C, Danesi R, Negura D, et al. Effect of bosentan on exercise capacity and clinical worsening in patients with dual down and eisenmenger syndrome. *Clin Med Insights Cardiol*. 2013;7:29-34.
141. Bush DS, Ivy DD. Pulmonary Hypertension in the Population with Down Syndrome. *Cardiol Ther*. 2022.
142. Taksande A, Pujari D, Jameel PZ, Taksande B, Meshram R. Prevalence of pulmonary hypertension among children with Down syndrome: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Pediatr*. 2021;10(6):177-91.
143. Beghetti M, Rudzinski A, Zhang M. Efficacy and safety of oral sildenafil in children with Down syndrome and pulmonary hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):177.
144. Ten Harkel AD, Blom NA, Ottenkamp J. Isolated unilateral absence of a pulmonary artery: a case report and review of the literature. *Chest*. 2002;122(4):1471-7.
145. Lim ZS, Vettukattill JJ, Salmon AP, Veldtman GR. Sildenafil therapy in complex pulmonary atresia with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2008;129(3):339-43.
146. Greenough A. Hydrocortisone to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia - Not a Silver Bullet. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1181-3.
147. Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC, Kourembanas S, Austin ED, Koestenberger M, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2021;89(3):446-55.
148. Duijts L, van Meel ER, Moschino L, Baraldi E, Barnhoorn M, Bramer WM, et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2020;55(1).
149. Li D, Zhou X, An Q, Feng Y. Pulmonary vasodilator therapy after the Fontan procedure: a meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2021;26(1):91-100.
150. Goldberg DJ, Zak V, Goldstein BH, Schumacher KR, Rhodes J, Penny DJ, et al. Results of the FUEL Trial. *Circulation*. 2020;141(8):641-51.
151. Mori H, Park IS, Yamagishi H, Nakamura M, Ishikawa S, Takigiku K, et al. Sildenafil reduces pulmonary vascular resistance in single ventricular physiology. *Int J Cardiol*. 2016;221:122-7.
152. Day RW. Acute vasodilator testing following Fontan palliation: an opportunity to guide precision care? *Cardiology in the Young*. 2020;30(6):829-33.
153. Montalva L, Antounians L, Zani A. Pulmonary hypertension secondary to congenital diaphragmatic hernia: factors and pathways involved in pulmonary vascular remodeling. *Pediatr Res*. 2019;85(6):754-68.
154. Harting MT. Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension. *Semin Pediatr Surg*. 2017;26(3):147-53.
155. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group*. *N Engl J Med*. 2000;342(7):469-74.
156. Campbell BT, Herbst KW, Briden KE, Neff S, Ruscher KA, Hagadorn JI. Inhaled nitric oxide use in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2014;134(2):e420-6.
157. Putnam LR, Tsao K, Morini F, Lally PA, Miller CC, Lally KP, et al. Evaluation of Variability in Inhaled Nitric Oxide Use and Pulmonary Hypertension in Patients With Congenital Diaphragmatic Hernia. *JAMA Pediatrics*. 2016;170(12):1188-94.
158. Keller RL, Hamrick SE, Kitterman JA, Fineman JR, Hawgood S. Treatment of rebound and chronic pulmonary hypertension with oral sildenafil in an infant with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5(2):184-7.
159. Bialkowski A, Moenkemeyer F, Patel N. Intravenous sildenafil in the management of pulmonary hypertension associated with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg*. 2015;25(2):171-6.
160. Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Semin Perinatol*. 2016;40(3):160-73.

161. Mous DS, Buscop-van Kempen MJ, Wijnen RMH, Tibboel D, Rottier RJ. Changes in vasoactive pathways in congenital diaphragmatic hernia associated pulmonary hypertension explain unresponsiveness to pharmacotherapy. *Respir Res.* 2017;18(1):187.
162. Russo FM, Benachi A, Van Mieghem T, De Hoon J, Van Calsteren K, Annaert P, et al. Antenatal sildenafil administration to prevent pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia (SToP-PH): study protocol for a phase I/IIb placenta transfer and safety study. *Trials.* 2018;19(1):524.
163. Cottin V. Treatment of pulmonary hypertension in interstitial lung disease: do not throw out the baby with the bath water. *Eur Respir J.* 2013;41(4):781-3.
164. Hagemeyer L, Treml M, Priegnitz C, Randerath WJ. Successful Concomitant Therapy with Pirfenidone and Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Case Report. *Respiration.* 2016;91(4):327-32.
165. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research N, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2010;363(7):620-8.
166. Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, Padilla M, Gibson KF, Lower EE, et al. Bosentan for Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension: A Double-Blind Placebo Controlled Randomized Trial. *CHEST.* 2014;145(4):810-7.
167. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Engel P, Bajwa A, Ravichandran A, et al. Long-term inhaled treprostinil for pulmonary hypertension due to interstitial lung disease: INCREASE open-label extension study. *Eur Respir J.* 2023;61(6).
168. Behr J, Nathan SD. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: screening, diagnosis and treatment. *Curr Opin Pulm Med.* 2021;27(5):396-404.
169. Le Ribeuz H, To L, Ghigna MR, Martin C, Nagaraj C, Dreano E, et al. Involvement of CFTR in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2021;58(5).
170. Declercq M, Treps L, Bousfia S, Carmeliet P, Witters P. Endothelial CFTR dysfunction and its involvement in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2021;58(2).
171. Derichs N, Taylor-Cousar JL, Davies JC, Fajac I, Tullis E, Nazareth D, et al. Riociguat for the treatment of Phe508del homozygous adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2021;20(6):1018-25.
172. Li D, Wang B, Wang H, Liu Q. Prognostic significance of pulmonary hypertension in patients with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(7):e9708.
173. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, et al. 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;38(9):879-901.